SYNTHESE DES 5.6-DIHYDROXY-TRYPTAMINS UND VERWANDTER VERBINDUNGEN

von

HEINZ KUCH

1962

SYNTHESE DES 5.6-DIHYDROXY-TRYPTAMINS UND VERWANDTER VERBINDUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt
von

Heinz Kuch
aus
Geislingen/Steige

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Berichterstatter: Professor Dr. A. Butenandt

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juni 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Die vorliegende Arbeit wurde im Max-Planck-Institut für Biochemie in München unter Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt in der Zeit von März 1958 bis Juli 1961 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Butenandt, danke ich sehr herzlich für die wohlwollende Förderung und Unterstützung, die er dieser Arbeit zuteil werden ließ.

Herrn Dr. H.G. Schlossberger bin ich für viele wertvolle Ratschläge und seine stete Hilfsbereitschaft zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. H. Dannenberg und Herrn Dr. Th. Funck danke ich für ihre freundliche Hilfe bei der Diskussion der UV- und IR-Spektren.

Inhaltsverzeichnis

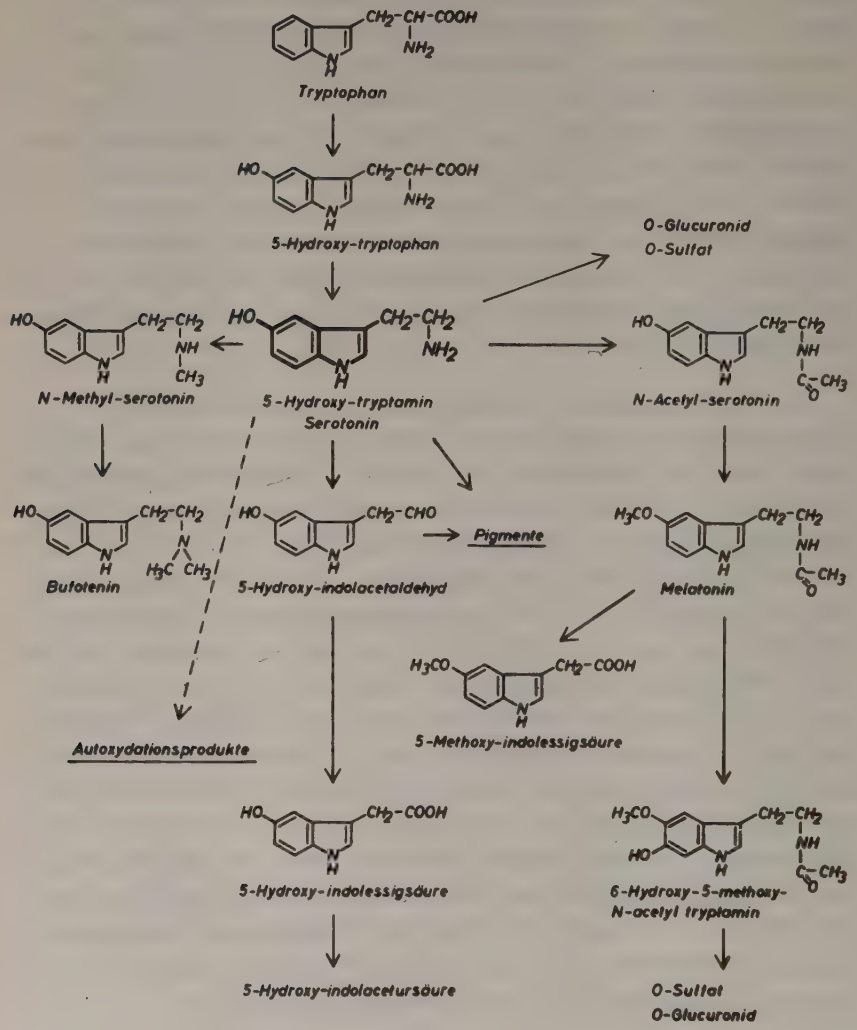
	Seite
EINLEITUNG	1
CHEMISCH-PRÄPARATIVER TEIL	7
I. Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols	10
1) Versuch zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol mit Hilfe der FISCHERschen Indolsynthese	11
2) Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von NENITZESCU	15
3) Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von REISSERT	19
II. Synthese des 4.5-Dibenzyloxy-indols	22
1) Versuch zur Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol und Darstellung von 4-Benzyloxy-5-methoxy-indol nach der Indolsynthese von NENITZESCU	22
2) Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von REISSERT	24
III. Synthesen des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure	31
1) 5.6-Dihydroxy-tryptamin	32
2) DL-5.6-Dihydroxy-tryptophan	40
3) 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure	43
BIOLOGISCHER TEIL	46
ZUSAMMENFASSUNG	50
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE	52
LITERATURVERZEICHNIS	97

EINLEITUNG

In den Jahren 1948-49 gelang es RAPPORT, GREEN und PAGE (1), das bei der Blutgerinnung auftretende vasokonstriktorische Prinzip des Serums, von den Autoren "Serotonin" genannt, in reiner Form darzustellen und seine Struktur als 5-Hydroxy-tryptamin aufzuklären. Den endgültigen Strukturbeweis erbrachten die 1951 von HAMLIN und FISCHER (2) sowie von SPEETER, HEINZELMAN und WEISBLAT (3) durchgeführten Synthesen dieser Verbindung. Wenig später konnten ERSPAMER und Mitarbb. (4) zeigen, daß das von ihnen aus den hinteren Speicheldrüsen von Octopus vulgaris isolierte "Enteramin", das Hormon des enterochromaffinen Zellsystems, ebenfalls die Struktur des 5-Hydroxy-tryptamins besitzt und mit dem Serotonin RAPPORTs identisch ist.

In der Zwischenzeit wurden Biochemie, Physiologie und Pharmakologie des Serotonins intensiv bearbeitet. Man weiß heute, daß die Verbindung im Warmblüter-Organismus besonders im Magen-Darm-Trakt und im Gehirn gebildet wird, sich daneben aber auch in den Thrombocyten des Blutes findet. Es wird für möglich gehalten, daß Serotonin u.a. bei der Hämostase, der Darmmotilität und der Aufrechterhaltung des Gefäßtonus mitwirkt, und es gilt als sicher, daß es an Vorgängen im Zentralnervensystem wesentlich beteiligt ist (5). So wird dem Serotonin heute eine ähnlich wichtige Rolle zugeschrieben wie den Aminen Adrenalin, Noradrenalin und Histamin, allerdings kann die Frage nach der eigentlichen physiologischen Funktion der Verbindung noch nicht eindeutig beantwortet werden. Die gegenwärtigen Vorstellungen hierüber gehen von den Bildungsstätten und der Verteilung des Serotonins im Organismus aus und beruhen fast ausschließlich auf Ergebnissen pharmakologischer Experimente und auf klinischen Beobachtungen an Patienten, deren Serotonin-Stoffwechsel gestört ist.

Dagegen sind Biogenese und Abbau des Serotonins besser erforscht. Unsere Kenntnisse auf diesem Gebiet, die wir im wesentlichen dem Arbeitskreis um S. UDENFRIEND verdanken, sind im folgenden Schema zusammengefaßt (6,7):



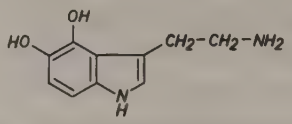
Muttersubstanz des Serotonins im Säugetierorganismus ist die Aminosäure Tryptophan. Aus Tryptophan entsteht durch Hydroxylierung 5-Hydroxy-tryptophan und daraus durch Decarboxylierung 5-Hydroxy-tryptamin. Ungefähr 1 % des mit der Nahrung aufgenommenen Tryptophans wird für die Serotoninbildung beansprucht.

Der Abbau des Serotonins kann unter physiologischen Bedingungen auf verschiedene Weise erfolgen. Der Hauptweg beim Säuger besteht in einer oxydativen Desaminierung zum 5-Hydroxy-indolacetaldehyd und dessen Weiteroxydation zur 5-Hydroxy-indolessigsäure, die im Urin ausgeschieden wird. Daneben wird, in sehr geringer Menge, Serotonin vom Säugetierorganismus für die über die Stufe des N-Acetyl-serotonins führende Synthese des N-Acetyl-5-methoxy-tryptamins, des Melatonins, verwendet (8). Melatonin wurde erst kürzlich aus Rinder-Epiphysen isoliert und als das Melanophoren-kontrahierende Prinzip dieser Drüse erkannt (9). Die Methylierung des Serotonins zu N-Methyl-serotonin und seinem N.N-Dimethyl-Derivat, dem Bufotenin, konnte nur bei Pflanzen und Amphibien gesichert werden.

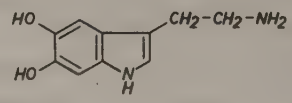
Während normalerweise im Urin nur 5-Hydroxy-indolessigsäure als Serotonin-Stoffwechselprodukt nachgewiesen werden kann, treten nach hohen Serotoningaben weitere Metaboliten auf. Sie konnten als Serotonin-O-glucuronid und -O-sulfat, als N-Acetyl-serotonin und 5-Hydroxy-indolacetursäure identifiziert werden. Daneben wird unverändertes Serotonin ausgeschieden. Die gleichen Stoffwechselprodukte finden sich auch im Urin von Patienten mit metastasierendem Dünndarm-Carcinoid (10). Unter diesen pathologischen Verhältnissen ist die Serotonin-Produktion des Organismus infolge der Hypertrophie des enterochromaffinen Zellsystems um ein Vielfaches gesteigert; bis zu 60 % der mit der Nahrung zugeführten Tryptophanmenge können hierbei in Serotonin übergehen (11).

Bilanzuntersuchungen ergaben, daß der Organismus normalerweise aber in der Lage sein muß, Serotonin noch auf andere Weise abzubauen. In diesem Zusammenhang werden u.a. die Entstehung von Autoxydationsprodukten des Serotonins selbst (7), sowie die Möglichkeit der Pigmentbildung aus dem oben genannten, intermediär auftretenden 5-Hydroxy-indolacetaldehyd (12) diskutiert.

Die Bemühungen, weitere Abbauwege des Serotonins im Stoffwechsel aufzudecken, sind von Interesse, da neuerdings die Hypothese aufgestellt wurde, daß nicht Serotonin, sondern ein bisher unbekannter Metabolit des Serotonins die physiologisch aktive Substanz ist. Nach DALGLIESH (13) könnte diese Rolle einem der beiden sich vom Serotonin ableitenden o-Dihydroxy-tryptamine zukommen:



4,5-Dihydroxy-tryptamin



5,6-Dihydroxy-tryptamin

Die Hydroxylierung des Indolkerns in 4- und 6-Stellung ist nach unseren heutigen Kenntnissen unter physiologischen Bedingungen möglich. Als 4-Hydroxy-N.N-dimethyltryptamin (Psilocin) und als dessen Phosphorsäureester (Psilocybin) konnten die psychotrop wirksamen Bestandteile des mexikanischen Rauschpilzes Psilocybe mexicana identifiziert werden (14). Das aus Skatol entstehende 6-Hydroxy-skatol isolierten DALGLIESH u. Mitarbb. (15) in Form seines Schwefelsäureesters aus dem Urin von Patienten mit Darmresorptionsstörungen; 6-Hydroxy-N.N-dimethyltryptamin wurde von SZARA und AXELROD (16) als Stoffwechselprodukt des halluzinogen wirkenden N.N-Dimethyltryptamins erkannt. In neuester Zeit konnten KOPIN et al. (17) außerdem ein Derivat einer der beiden von DALGLIESH postulierten Verbindungen in Form des beim Melato-

nin-Abbau sich bildenden 6-Hydroxy-5-methoxy-N-acetyl-tryptamins nachweisen.

In diesem Zusammenhang ist ferner eine in ihrer Struktur noch nicht aufgeklärte, sehr instabile Verbindung zu erwähnen, die BLUM und LING (18) aus Serotonin in Gegenwart von denaturierendem Oxyhämoglobin erhielten. Die Autoren glauben, der Substanz auf Grund UV-spektroskopischer Daten eine dem 2.3-Dimethyl-indolchinon-(5.6) ähnliche Struktur zuordnen zu können; CROMARTIE und HARLEY-MASON (19) stellten dieses Indolchinon durch Oxydation von 5.6-Dihydroxy-2.3-dimethyl-indol dar.

Während es DALGLIESH bisher nicht gelang, eines der beiden hypothetischen o-Dihydroxy-tryptamine bei Stoffwechseluntersuchungen nachzuweisen, wurde von CARLISLE ein Befund erhoben, der für die Hypothese von DALGLIESH wesentliche Bedeutung hat:

Im Pericardialraum decapoder Crustaceen finden sich Netzwerke feiner Nervenendigungen, welche so angeordnet sind, daß sie von dem aus den Kiemen zum Herzen strömenden Blut umspült werden. Diese Pericardialorgane produzieren ein Hormon, das die Herztätigkeit kontrolliert (20). CARLISLE gelang es, in Pericardialorganextrakten als wirksames Prinzip ein Amin nachzuweisen, dessen chemisches und biochemisches Verhalten auf das Vorliegen eines o-Dihydroxy-tryptamins schließen läßt (21). Von zahlreichen getesteten Aminen zeigte lediglich Serotonin, das bereits früher im Nerven- und Ganglliensystem verschiedener Pelecypoden und Crustaceen aufgefunden und als Produkt der cardioregulatorischen Nerven identifiziert worden war (22), eine ähnliche Wirkung am Crustaceenherz. Durch papierchromatographische Untersuchungen konnte jedoch CARLISLE das Vorliegen dieser Verbindung in den von ihm hergestellten Extrakten mit Sicherheit ausschließen.

o-Dihydroxy-tryptamine sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Für die Klärung des CARLISLEschen Befundes ist es zunächst, im Zusammenhang mit der Hypothese von DALGLIESH, von Interesse, die beiden o-Hydroxy-Derivate des Serotonins, 4.5- und 5.6-Dihydroxy-tryptamin+), synthetisch zu gewinnen und die reinen Präparate mit dem Crustaceen-Hormon zu vergleichen.

Für die Überprüfung der DALGLIESHschen Theorie sind außerdem die beiden entsprechenden o-Dihydroxy-Derivate des Tryptophans als mögliche biologische Vorstufen sowie die korrespondierenden o-Dihydroxy-indolessigsäuren als eventuelle Stoffwechselprodukte der Amine von Bedeutung. Diese Verbindungen sind bisher ebenfalls nicht bekannt.

Die vorliegende Arbeit beschreibt in ihrem "Chemisch-präparativen Teil" die Synthese des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure. Außerdem wird über Versuche berichtet, die für eine Darstellung der 4.5-Dihydroxy-Isomeren der genannten Verbindungen von Bedeutung sind und die zu einer Synthese des bisher unbekannten 4.5-Dibenzyloxy-indols führten. Im "Biologischen Teil" der Arbeit werden die Ergebnisse einiger biochemischer und pharmakologischer Versuche mit 5.6-Dihydroxy-tryptamin mitgeteilt.

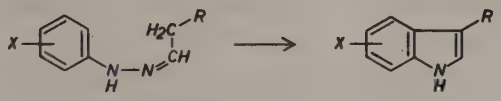
+) In der oben zitierten, während der Ausführung der vorliegenden Arbeit erschienenen Veröffentlichung von McISAAC und PAGE (10) wird erwähnt, daß die vasopressorische Wirkung von 5.6-Dihydroxy-tryptamin geringer sei als die von Serotonin. Die Autoren machen keine Angaben über die Synthese bzw. über die Herkunft des von ihnen getesteten 5.6-Dihydroxy-tryptamins, auch wird die Verbindung nicht charakterisiert, und in einer Tabelle, in der die R_f-Werte von 22 Indol-Derivaten aufgeführt sind, ist sie nicht enthalten.

CHEMISCH-PRÄPARATIVER TEIL

Für die Darstellung der gewünschten o-Dihydroxy-Derivate des Tryptamins, des Tryptophans und der ß-Indolyl-essigsäure bieten sich nach den bisher in der Literatur niedergelegten Erfahrungen zwei prinzipiell verschiedene Möglichkeiten an:

1. Darstellung geeignet substituierter Benzol-Verbindungen mit bereits mehr oder weniger vollständig angelegter Indol-Seitenkette und anschließender Ringschluß zum Indol-Derivat:

Den meisten der nach diesem Schema durchgeführten Synthesen liegt die Cyclisierungsreaktion substituierter Phenylhydrazone nach E. FISCHER zugrunde:



Beispiele hierfür sind die erste Synthese des Tryptamins von EWINS (23), die elegante Tryptophansynthese von WARNER und MOE (24) und die Synthese der ß-Indolyl-essigsäure von TANAKA (25).

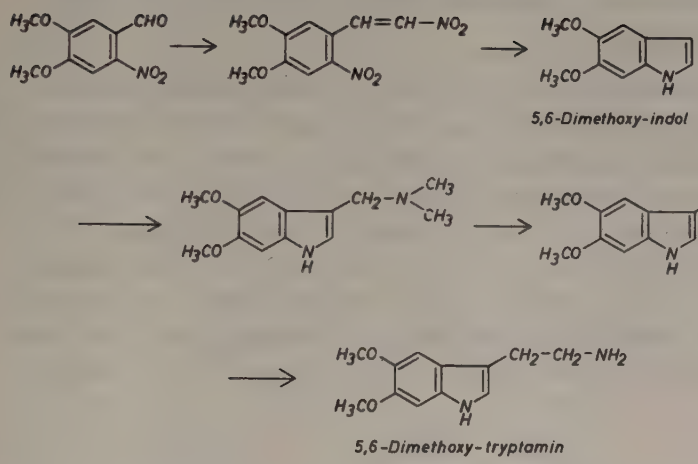
Eine weitere Möglichkeit des Indolringschlusses besteht in der katalytischen Hydrierung geeigneter o-Nitro-phenylacetonitrile (26)

sowie in der Oxydation von o-Hydroxy-phenyläthylaminen mit Kalium-hexacyano-ferrat(III) (27):

HARLEY-MASON und JACKSON (27) konnten mit Hilfe der letztgenannten Reaktion aus 1.4-Diamino-2-[2.5-dihydroxy-phenyl]-butan Serotonin und aus 4-Dimethylamino-2-[2.4.5-trihydroxy-phenyl]-butylamin 5.6-Dihydroxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin (6-Hydroxy-bufotenin) darstellen. Ein Versuch der Autoren, das in der vorliegenden Arbeit besonders interessierende 5.6-Dihydroxy-tryptamin auf gleiche Weise zu gewinnen, blieb dagegen ohne Erfolg.

2. Darstellung geeignet substituierter Indole und anschließende Einführung der Seitenkette in die ß-Stellung des Indolkerns:

Da Indole nach verschiedenen Verfahren (FISCHER, REISSERT, BISCHLER, NENITZESCU u.a.) (28) zugänglich sind und auch für den Aufbau der Seitenkette mehrere bewährte Methoden zur Verfügung stehen (vgl. S. 31), können nach diesem Schema neben Tryptamin, Tryptophan und ß-Indolyl-essigsäure zahlreiche sowohl im Kern als auch in der Seitenkette substituierte Derivate dieser Verbindungen dargestellt werden. Als Beispiel sei die über die Stufe des 5.6-Dimethoxy-indols verlaufende Synthese des 5.6-Dimethoxy-tryptamins von HUEBNER et al. (29) im Formelbild wiedergegeben, da sich aus dieser Verbindung durch Entmethylierung formal das gewünschte 5.6-Dihydroxy-tryptamin ableiten läßt:



Nach den Angaben der Autoren ist 5.6-Dimethoxy-tryptamin jedoch sehr oxydationsempfindlich, so daß man die Verbindung nicht den Bedingungen einer Methylätherspaltung unterwerfen kann, um auf diese Weise 5.6-Dihydroxy-tryptamin darzustellen.

Für die Planung der Synthese des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure nach einer der beiden aufgeführten Methoden war es wesentlich, daß sich alle drei Verbindungen nur durch verschiedene Substitution der ß-Stellung des 5.6-Dihydroxy-indols unterscheiden und daher ihre Darstellung durch Anknüpfung der entsprechenden Seitenketten an 5.6-Dihydroxy-indol formal möglich ist. In Analogie hierzu lassen sich die 4.5-Dihydroxy-Isomeren vom 4.5-Dihydroxy-indol ableiten. Dem zweiten der oben erwähnten Synthesewege wurde deshalb der Vorzug gegeben.

Die Reaktionen zum Aufbau der Seitenkette erfordern einen Schutz der phenolischen Hydroxylgruppen der Dihydroxy-indole.

Dafür ist der Benzylrest , der sich leicht und quantitativ durch katalytische Hydrierung wieder entfernen läßt, besonders geeignet.

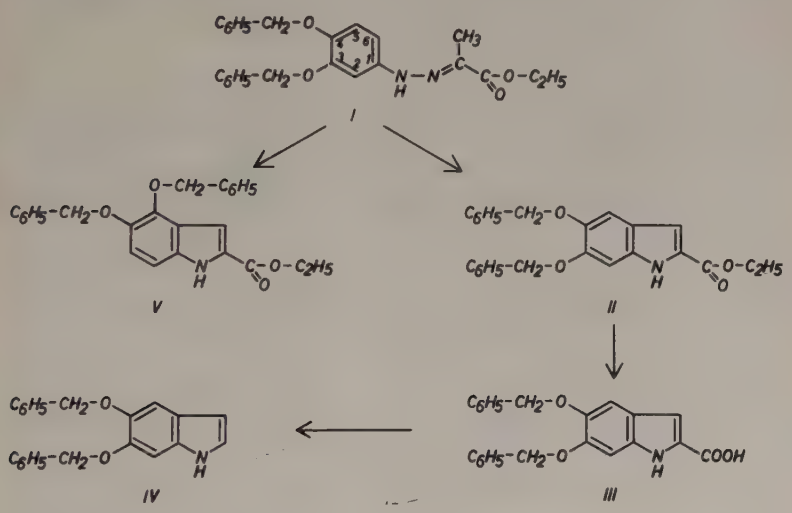
Der erste Schritt zur Darstellung des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure bestand deshalb in der Synthese des bisher unbekannten 5.6-Dibenzyloxy-indols. Sie wird im folgenden Kapitel I beschrieben. Im Anschluß daran soll im Kapitel II die Synthese des isomeren 4.5-Dibenzyloxy-indols mitgeteilt werden. Kapitel III behandelt die Anknüpfung der verschiedenen Seitenketten an 5.6-Dibenzyloxy-indol und die Synthese der gewünschten 5.6-Dihydroxy-indol-Derivate.

I. Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols

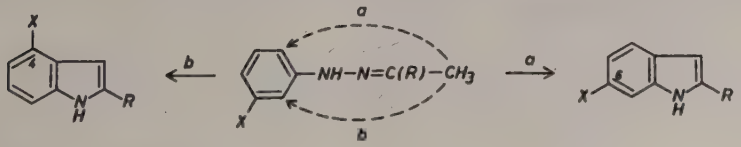
Wegen der Oxydationsempfindlichkeit des 5.6-Dihydroxy-indols, besonders in alkalischer Lösung, schien es wenig aussichtsreich, diese bereits 1948 von BEER et al. (30) aus 5.6-Diacetoxy-indol gewonnene Verbindung darzustellen und durch Benzylierung in 5.6-Dibenzyloxy-indol überzuführen. Für die Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols mußte deshalb von geeigneten o-Dibenzyloxy-benzol-Derivaten ausgegangen und der stickstoffhaltige Kern durch Ringschluß angegliedert werden.

I-1 Versuch zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol mit Hilfe der FISCHERschen Indolsynthese

Es wurde zunächst versucht, 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) nach der Indolringsynthese von E. FISCHER (vgl. 28) aus Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dibenzyloxy-phenylhydrazon] (I) über die Stufe des 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylesters (II) und der 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (III) darzustellen:

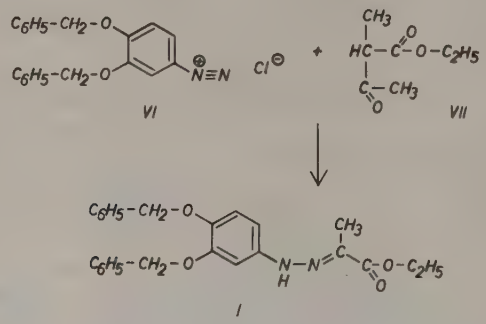


Bei der Cyclisierung des Phenylhydrazons I wäre zwar grundsätzlich mit dem Auftreten der beiden isomeren Dibenzyloxy-indolcarbonsäureester II und V zu rechnen (vgl. 31-33), doch wird nach OCKENDEN und SCHOFIELD (34) bei meta-substituierten Phenylhydrazonen der Indolring bevorzugt in para-

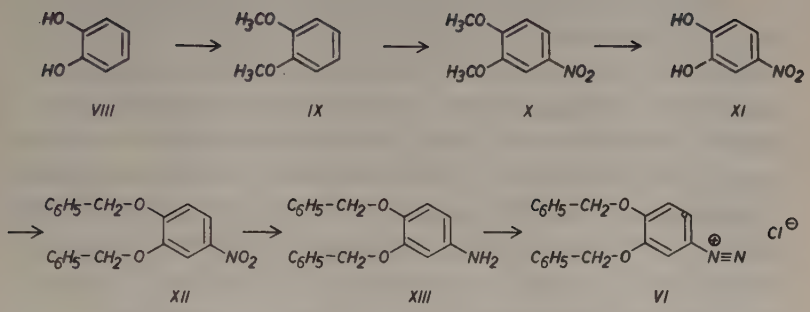


Stellung zum Substituenten X geschlossen, wenn X ein Substituent erster Ordnung ist. In einigen Fällen (34-36) werden unter dieser Voraussetzung ausschließlich die in 6-Stellung substituierten Indole erhalten. Auf Grund dieser Tatsache und wegen der möglichen sterischen Hinderung durch den sperrigen Benzyloxy-Rest dürfte im Fall des Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dibenzyloxy-phenylhydrazons] (I) die 2-Stellung des Benzolkerns gegenüber der 6-Stellung für den Ringschluß weniger begünstigt sein und deshalb überwiegend der gewünschte 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (II) gebildet werden.

Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dibenzyloxy-phenylhydrazon] (I) sollte nach dem Prinzip der JAPP-KLINGEMANN-Reaktion (37) durch Kondensation von Methylacetessigsäure-äthylester (VII) mit 3.4-Dibenzyloxy-phenyldiazoniumchlorid (VI) gewonnen werden:



Für die Darstellung des 3.4-Dibenzyloxy-phenyldiazoniumchlorids wird zunächst das aus Brenzcatechin (VIII) zugängliche Veratrol (IX) (38) nach DE LANGE (39) zum 4-Nitroveratrol (X) nitriert und daraus durch Ätherspaltung



4-Nitro-brenzcatechin (XI) gewonnen (40). Dieser Weg zur Darstellung von 4-Nitro-brenzcatechin ist der direkten Nitrierung des Brenzcatechins nach WESELSKY und BENEDIKT (41), die nur in mäßiger Ausbeute ein Gemisch der isomeren 3- und 4-Nitro-Derivate liefert (42), vorzuziehen. Durch Verwendung von Natriumäthylat an Stelle von Natriumhydroxyd als Kondensationsmittel konnte die Benzylierung von 4-Nitro-brenzcatechin gegenüber einer Vorschrift von BALABAN (43) verbessert werden; ebenso ergibt die katalytische Hydrierung des 4-Nitro-1.2-dibenzyloxy-benzols (XII) bessere Ausbeuten an 4-Amino-1.2-dibenzyloxy-benzol (3.4-Dibenzyloxy-anilin, XIII) als die Reduktion mit Eisen und Salzsäure nach HACKMAN und TODD (44).

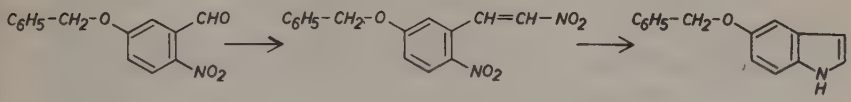
Die äußerst geringe Löslichkeit des 3.4-Dibenzyloxy-anilins sowohl in verdünnter als auch in konzentrierter Salzsäure erschwerte die Diazotierung dieser Verbindung. Bei Verwendung einer Suspension des Amin-hydrochlorids verlief die Reaktion so langsam, daß selbst nach fünfstündigem Aufbewahren des Reaktionsgemisches bei 0^{o} nur ein geringer Umsatz festzustellen war. Versuche, das Hydrochlorid in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel (Eisessig, Methanol) zu diazotieren, führten, wahrscheinlich infolge der leichten Oxydierbarkeit des Amins, stets zu tief blau gefärbten Lösungen.

Eine ähnlich gefärbte Reaktionslösung wird auch bei der Diazotierung von 3.4-Dimethoxy-anilin erhalten, die sich im Gegensatz zu der des 3.4-Dibenzyloxy-anilins bereits in verdünnter Salzsäure, ohne Zusatz eines organischen Lösungsmittels, vornehmen läßt. Durch Umsetzung dieser Diazoniumsalz-Lösung mit Methylacetessigsäure-äthylester nach JAPP-KLINGEMANN kann Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazon] (XIV) in kristalliner Form gewonnen werden. Dieselbe Verbindung wurde bereits früher von PERKIN und RUBENSTEIN (45) aus Brenztraubensäureäthylester und 3.4-Dimethoxy-phenylhydrazin als Öl erhalten. Die Cyclisierung von Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazon] führt zum bekannten 5.6-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (XV). In Übereinstimmung mit den oben angestellten Überlegungen (vgl. S. 11) konnte der isomere 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester bei dieser Reaktion nicht isoliert werden. Seine Darstellung auf anderem Wege wird im folgenden Kapitel (II-2, S. 29) beschrieben.

Die Diazoniumsalz-Lösung des 3.4-Dibenzyloxy-anilins lieferte bei der JAPP-KLINGEMANN-Reaktion ölige Reaktionsprodukte, welche nicht zur Kristallisation gebracht bzw. gereinigt werden konnten. Da sie sich außerdem nicht zum 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester cyclisieren ließen, wurden die Versuche dieser Reihe eingestellt, zumal ein inzwischen eingeschlagener zweiter Syntheseweg Aussicht auf eine schnellere und einfachere Darstellung des gewünschten 5.6-Dibenzyloxy-indols bot.

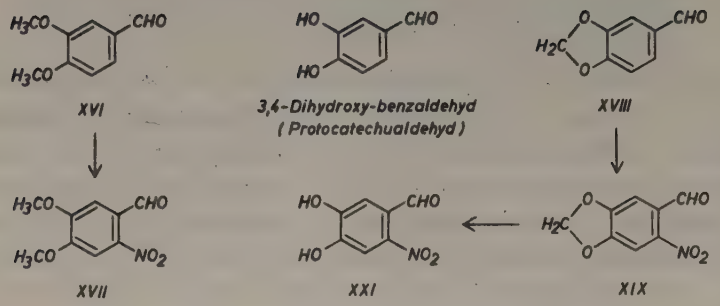
I-2 Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von NENITZESCU

Nach NENITZESCU (vgl. 28) werden o.ω-Dinitro-styrole bei der Reduktion mit Eisenpulver in Essigsäure zu Indolen cyclisiert. EK und WITKOP (46) erhielten nach diesem Prinzip 5-Benzyloxy-indol aus 6.ω-Dinitro-3-benzyloxy-styrol, das seinerseits durch Kondensation von 6-Nitro-3-benzyloxy-benzaldehyd mit Nitromethan zugänglich ist:



Für die Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol wird 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyd als Ausgangsmaterial benötigt. Dieser Aldehyd leitet sich vom 3.4-Dihydroxy-benzaldehyd (Protocatechualdehyd) durch Nitrierung der 6-Stellung und Benzylierung der phenolischen Hydroxylgruppen ab.

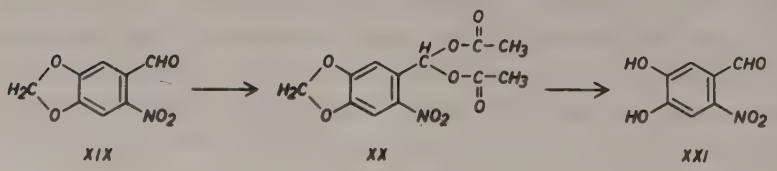
Wegen des stark aktivierenden Einflusses freier Hydroxylgruppen auf die elektrophile aromatische Substitution ist jedoch bei der Nitrierung des Protocatechualdehyds mit dem Auftreten eines Gemisches verschiedener Mono- und Dinitro-Derivate zu rechnen. Dagegen können sowohl der Dimethyläther als auch der Methylenäther dieser Verbindung, Veratrumaldehyd (XVI) bzw. Piperonal (XVIII), unter geeigneten Versuchsbedingungen selektiv in 6-Stellung nitriert werden. Hierbei entstehen 6-Nitro-veratrumaldehyd (XVII) (47) bzw. 6-Nitro-piperonal (XIX) (48) in guter Ausbeute:



Durch Ätherspaltung von 6-Nitro-piperonal gelangen HARLEY-MASON (49) sowie PARIJS (50) zum 6-Nitro-protocatechualdehyd (XXI).

Versuche, 6-Nitro-piperonal nach HARLEY-MASON mit Pyridiniumchlorid zu entalkylieren, führten jedoch in der Hauptsache zu teerigen Produkten. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Befunden von BURTON und Mitarbb. (51), welche auf diese Weise ebenfalls nur sehr geringe Mengen 6-Nitro-protocatechualdehyd erhalten konnten.

Dagegen gelingt die Ätherspaltung des 6-Nitro-piperonals nach der von PARIJS angegebenen, von BEER et al. (30) verbesserten Vorschrift:

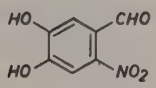


6-Nitro-piperonal (XIX) wird zunächst mit Acetanhydrid in 6-Nitro-piperonal-diacetat (XX) übergeführt. Der Dioxymethylen-Ring dieser Verbindung wird anschließend durch Einwirkung eines Gemisches von rauchender Salpetersäure und Acetanhydrid bei tiefer Temperatur unter Eliminierung der

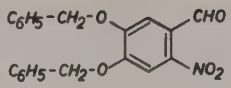
Methylengruppe geöffnet und das Diacetat durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure verseift. Die von BEER et al. erzielten Ausbeuten (50-60 % d.Th.) an 6-Nitro-protocatechualdehyd (XXI) konnten jedoch nur bei Ansätzen erreicht werden, welche sich im Rahmen der von diesen Autoren verwendeten kleinen Substanzmengen hielten; bei Durchführung der Reaktion in größerem Maßstab sank dagegen die Ausbeute z.T. bis auf 30 % d.Th. ab.

Es wurde deshalb versucht, in Anlehnung an die Darstellung von Protocatechualdehyd aus Piperonal (52), durch Einwirkung von PCl_5 oder Cl_2 auf 6-Nitro-piperonal in besserer Ausbeute zum 6-Nitro-protocatechualdehyd zu gelangen, doch konnte der erwartete Aldehyd aus den hierbei erhaltenen Reaktionsprodukten nicht isoliert werden.

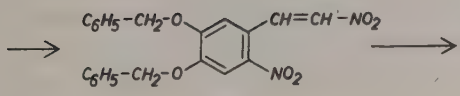
Ebenfalls erfolglos blieben Versuche, 6-Nitro-protocatechualdehyd durch Entmethylierung des aus Vanillin bzw. Veratrumaldehyd leicht zugänglichen 6-Nitro-veratrumaldehyds darzustellen. Sowohl mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure, Bromwasserstoff in Eisessig, Aluminiumchlorid und -bromid als auch mit Pyridinhydrochlorid verlief die Ätherspaltung langsam und unvollständig. Infolge der langen Reaktionszeiten trat stets eine weitgehende Zersetzung der Ansätze ein, aus denen sich 6-Nitro-protocatechualdehyd nicht isolieren ließ. Papierchromatographisch konnte jedoch seine Bildung durch Vergleich mit authentischem Material nachgewiesen werden.



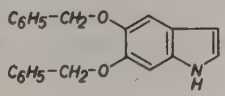
XXI



XXII



XXIII



IV

Zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) wird 6-Nitro-3.4-dihydroxy-benzaldehyd (6-Nitro-protocatechualdehyd, XXI) durch Benzylierung in Dimethylformamid in 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyd (XXII) übergeführt, woraus sich durch Kondensation mit Nitromethan 6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrol (XXIII) erhalten läßt. Die cyclisierende Reduktion dieser Verbindung zum 5.6-Dibenzyloxy-indol erfolgt unter Bedingungen, die bei der Darstellung von 5.6-Dimethoxy-indol aus 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrol erarbeitet wurden:

Nach HUEBNER und Mitarbb. (29) läßt sich 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrol mit Eisenpulver und Essigsäure nur in kleinen Portionen (2 g) zum 5.6-Dimethoxy-indol cyclisieren. Bei Durchführung der Reduktion in größerem Maßstab soll die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhebliche Schwierigkeiten bereiten und außerdem die Ausbeute beträchtlich absinken. Die Autoren haben infolgedessen ein Verfahren zur katalytischen Hydrierung des 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrols mit Palladium-Kohle entwickelt, nach dem sie 5.6-Dimethoxy-indol in 60%iger Ausbeute, unabhängig von der Größe des Ansatzes, gewinnen. Die Anwesenheit der Benzyläthergruppen schließt jedoch diese Methode für die Cyclisierung des 6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrols aus.

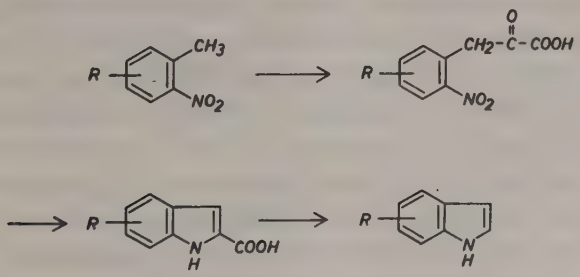
Am Beispiel des leichter zugänglichen 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrols wurden die Bedingungen studiert, unter denen auch größere Mengen von 6.ω-Dinitro-styrolen durch Reduktion mit Eisen in die entsprechenden Indol-Verbindungen übergeführt werden können. Das für die Versuche benötigte 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrol (XXIV) wird nach HUEBNER et al. durch Kondensation von 6-Nitro-veratrumaldehyd (XVII) mit Nitromethan erhalten. Die Cyclisierung erfolgt in der üblichen Weise durch Erhitzen des Nitrostyrols mit Eisenpulver in einem Gemisch von Äthanol und Eisessig. Während hierbei nur kleinere Änderungen der bisherigen Arbeitsweise vorge-

nommen wurden, konnte dagegen die Isolierung und anschließende Reinigung des Reaktionsproduktes in einigen Punkten entscheidend vereinfacht werden. Dadurch wird die Verarbeitung der erwähnten sowie anderer o.ω-Dinitrostyrol-Derivate (vgl. II-1, S. 24) besonders in großen Ansätzen wesentlich erleichtert. Die erzielten Ausbeuten sind bei genauer Einhaltung der im Versuchsteil angegebenen Vorschriften zufriedenstellend; sie betragen im Falle des 5.6-Dimethoxy-indols (XXV) durchschnittlich 57 % der Theorie.

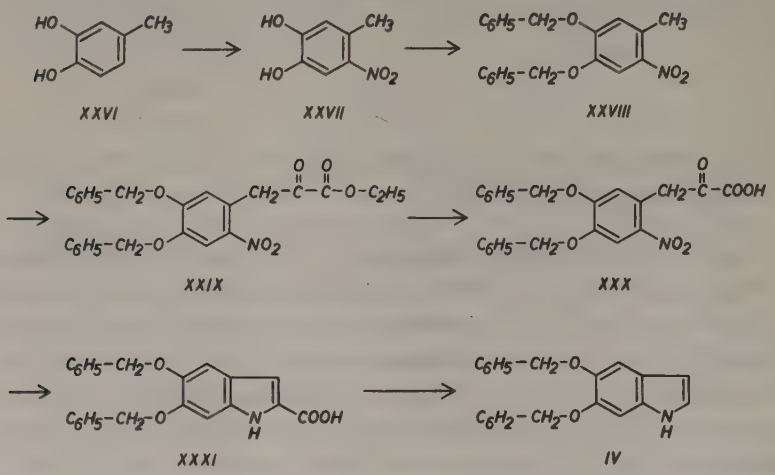
I-3 Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von REISSERT

Die im vorhergehenden Abschnitt (I-2) beschriebene Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols hat den Nachteil, daß der hierfür benötigte 6-Nitro-3.4-dihydroxy-benzaldehyd nur in verhältnismäßig schlechter Ausbeute zugänglich ist und zur Darstellung größerer Mengen dieser Verbindung zahlreiche kleine Reaktionsansätze erforderlich sind. Ein zweiter, günstigerer Syntheseweg zum 5.6-Dibenzyloxy-indol erschien deshalb wünschenswert.

STOLL und Mitarbb. (53) gewannen 4-, 5- und 6-Benzyloxy-indol nach dem Prinzip der REISSERTschen Indolsynthese (vgl. 28):



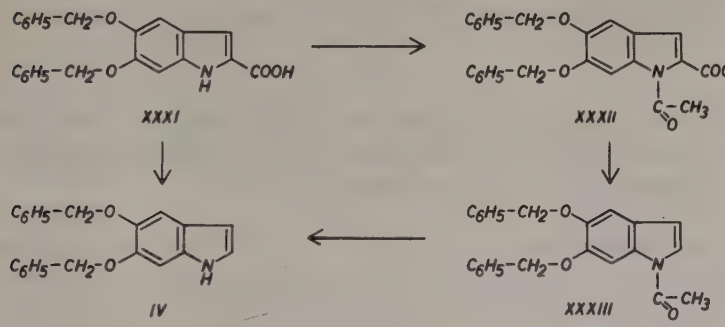
Für die Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols nach dieser Methode muß zunächst 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-toluol (XXVIII) dargestellt werden. Dies gelingt durch Nitrierung von 3.4-Dihydroxy-toluol (Homobrenzcatechin, XXVI) nach COUSIN (54) und anschließende Benzylierung des in guter Ausbeute entstehenden 6-Nitro-3.4-dihydroxy-toluols (XXVII) mit Benzylchlorid in Dimethylformamid.



6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-toluol wird mit Oxalsäurediäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat zum 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylester (XXIX) kondensiert, welcher durch alkalische Verseifung in 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure (XXX) übergeführt werden kann. Wegen ihrer Schwerlöslichkeit in wässrigem Alkali ließ sich diese Säure jedoch nicht nach der von STOLL et al. (53) angegebenen Vorschrift durch Reduktion mit Natriumdithionit zur 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI) cyclisieren; ebensowenig führten katalytische Hydrierung mit RANEY-Nickel in Äthanol bzw. Reduktion mit Zink und Eisessig nach REISSERT zum Erfolg. Dagegen gelingt die reduktive Cyclisierung der 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure mit Eisenpulver in einem Gemisch von Äthanol und Eisessig. Die hierbei

entstehende 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) liefert bei der anschließenden Decarboxylierung in Chinaldin in Gegenwart von Kupferbronze 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) in einer Ausbeute von 63 %. d.Th. Auf einfachere Weise und in etwas besserer Ausbeute (70 % d.Th.) erhält man diese Verbindung durch kurzes Erhitzen der 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) im Hochvakuum bei 215-225°.

5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI) läßt sich mit Acetanhydrid in ihr Acetyl-Derivat (XXXII) umwandeln; durch Decarboxylierung wird hieraus N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indol (XXXIII) erhalten, dessen Entacetylierung ebenfalls zum 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) führt.



5.6-Dibenzyloxy-indol kann katalytisch zum 5.6-Dihydroxy-indol (XXXIV) entbenzyliert werden, das seinerseits bei der Acetylierung unter vorsichtigen Bedingungen 5.6-Diacetoxy-indol (XXXV) ergibt. Wie bereits erwähnt (vgl. S. 10), gelangten BEER und Mitarbb. (30) gerade auf dem umgekehrten Wege, nämlich durch Desacetylierung von 5.6-Diacetoxy-indol, erstmals zum 5.6-Dihydroxy-indol.

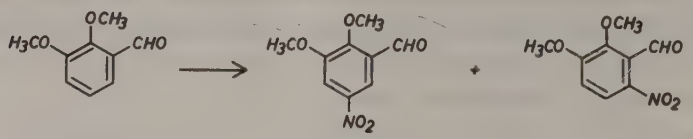
II. Synthese des 4.5-Dibenzyloxy-indols

Für die Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol in Anlehnung an eine der vorstehend beschriebenen Synthesen muß vom 6-Nitro-2.3-dihydroxy-benzaldehyd bzw. vom 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol ausgegangen werden; beide Verbindungen sind in der Literatur bisher nicht erwähnt.

Im ersten der beiden folgenden Abschnitte werden zunächst Versuche zur Synthese des 6-Nitro-2.3-dihydroxy-benzaldehyds sowie die Darstellung von 4-Benzyloxy-5-methoxy-indol nach NENITZESCU, im zweiten Abschnitt die Synthese des 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluols und daraus die Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol nach REISSERT beschrieben.

II-1 Versuch zur Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol und Darstellung von 4-Benzyloxy-5-methoxy-indol nach der Indolsynthese von NENITZESCU

Für die Darstellung von 6-Nitro-2.3-dihydroxy-benzaldehyd (6-Nitro-o-protocatechualdehyd) bietet sich zunächst die Nitrierung des bekannten 2.3-Dihydroxy-benzaldehyds (o-Protocatechualdehyd) bzw. seines Dimethyläthers an. Die Nitrierung des 2.3-Dimethoxy-benzaldehyds (o-Veratrumaldehyd, XXXVI) verläuft jedoch nicht einsinnig, da sich der para-dirigierende Effekt beider Methoxy-Gruppen auswirken kann:



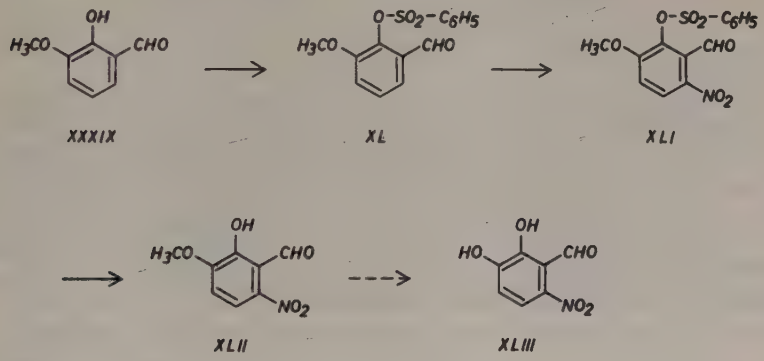
XXXVI XXXVII XXXVIII

So erhält man nach PERKIN und ROBINSON (55) ein Gemisch von 5-Nitro- (XXXVII) und 6-Nitro-2.3-dimethoxy-benzaldehyd (XXXVIII), das aber nach den Angaben von RIED und SCHILLER

(56) überwiegend den in 5-Stellung nitrierten Aldehyd enthält.

Die Nitrierung des schwer zugänglichen 2.3-Methylendioxy-benzaldehyds (o-Piperonal) (57) müßte nach dem eben Gesagten ein ähnlich uneinheitliches Reaktionsprodukt liefern.

Formal besteht für die Synthese des 6-Nitro-o-protocatechualdehyds (XLIII) eine weitere Möglichkeit in der Entmethylierung des nach RIED und SCHILLER (56) zugänglichen 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyds (6-Nitro-o-vanillin, XLII):

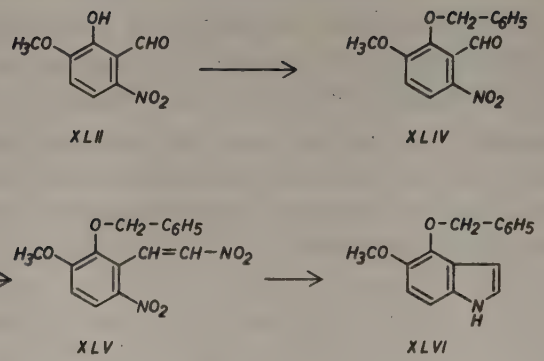


XXXIX XL XLI

XLII XLIII

Die Versuche zur Entmethylierung von 6-Nitro-o-vanillin mit Hilfe der gebräuchlichen sauren Ätherspaltungsmittel bzw. durch alkalische Verseifung blieben jedoch ohne Erfolg. 6-Nitro-o-vanillin wurde deshalb für eine Synthese des 4-Benzyloxy-5-methoxy-indols verwendet. Diese Verbindung wäre Ausgangsmaterial zur Darstellung von 4-Hydroxy-5-methoxy-tryptamin, das wegen seiner nahen strukturellen Beziehung einerseits zum Psilocin (4-Hydroxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin), dem psychotropen Wirkstoff aus Psilocybe mexicana, andererseits zum Melanophorenkontrahierenden Hormon der Epiphyse, dem Melatonin (5-Methoxy-ω-N-acetyl-tryptamin), biologisch von Interesse ist.

Die Synthese folgt im Prinzip der im Kapitel I-2, S. 18 beschriebenen Darstellung des 5.6-Dibenzyloxy-indols:

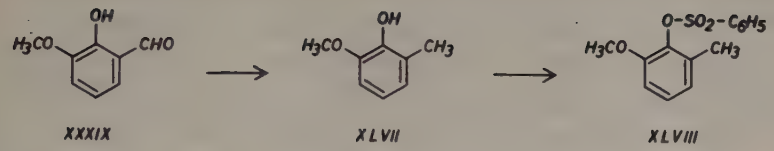


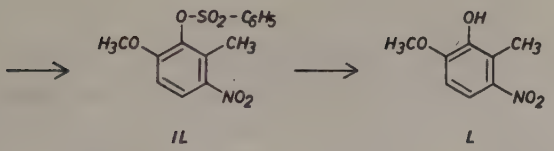
XLII XLIV XLV XLVI

Der durch Benzylierung von 6-Nitro-o-vanillin (XLII) erhaltene 6-Nitro-2-benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (XLIV) wird mit Nitromethan zum 6.ω-Dinitro-2-benzyloxy-3-methoxy-styrol (XLV) kondensiert. Bei der cyclisierenden Reduktion dieser Verbindung unter den für die Darstellung von 5.6-Dimethoxy-indol angewandten Bedingungen (vgl. S. 18) entsteht 4-Benzyloxy-5-methoxy-indol (XLVI) in guter Ausbeute.

II-2 Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von REISSERT

Für die Synthese des bisher unbekannten 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluols (L) wird o-Vanillin (XXXIX) zum 2-Hydroxy-3-methoxy-toluol (XLVII) reduziert; dies gelingt sowohl mit Hilfe der von HUANG-MINLON modifizierten WOLFF-KISHNER-Reaktion (58) als auch durch katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladium.

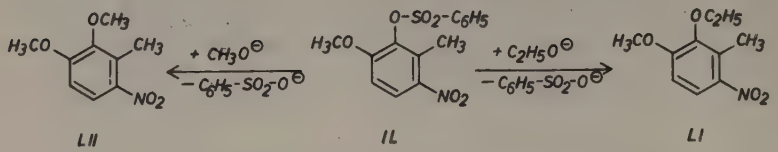




Entsprechend der Darstellung des 6-Nitro-o-vanillins (vgl. S. 23) wurde auch für die Nitrierung von 2-Hydroxy-3-methoxy-toluol der Weg über den Benzolsulfonsäureester gewählt in der Annahme, daß beim 2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (XLVIII) die Nitrogruppe ebenfalls bevorzugt in para-Stellung zur Methoxy-Gruppe eintritt.

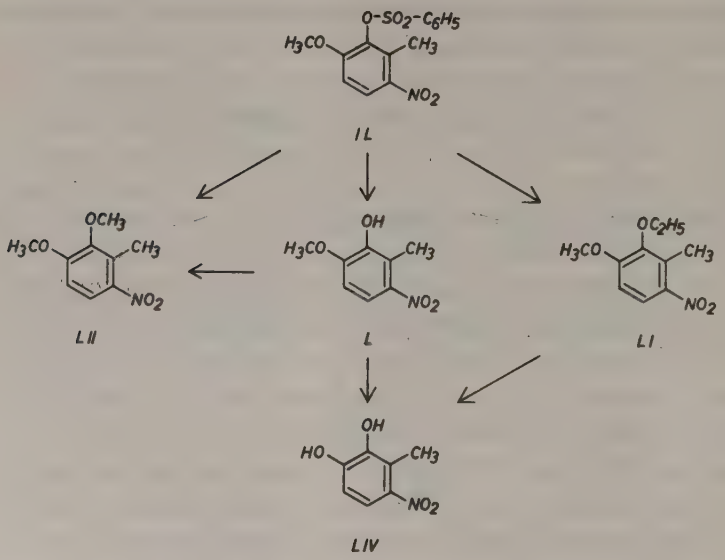
Mit rauchender Salpetersäure und Acetanhydrid läßt sich 2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol in das gewünschte 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL) überführen. 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol liefert bei der alkalischen Verseifung in Äthanol 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L) in 70%iger Ausbeute; interessanterweise entsteht daneben in 20%iger Ausbeute ein Äther dieser Verbindung, welchem auf Grund der spektroskopischen und analytischen Daten die Struktur des 6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluols (LI) zugeschrieben wurde. Den endgültigen Beweis hierfür erbrachte die Verseifung von 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL) in Methanol als Lösungsmittel, wobei neben 76 % 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol 12 % des von CAIN und SIMONSEN (59) sowie von MAJIMA und OKAZAKI (60) bereits auf anderem Wege dargestellten 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluols (LII) isoliert werden konnten. Die Bildung der genannten Nebenprodukte muß wohl im Sinne einer

nucleophilen Substitution durch das Alkoholat-Ion gedeutet werden:



LII IL LI

Das Auftreten von 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol bei dieser Reaktion liefert gleichzeitig den Beweis dafür, daß bei der Nitrierung von 2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol der Eintritt der Nitrogruppe, wie erwartet, in para-Stellung zur Methoxy-Gruppe erfolgt ist. 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol (LII) wird außerdem durch Umsetzung von 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L) mit Diazomethan oder vorteilhafter mit Dimethylsulfat erhalten und läßt sich mit Kaliumpermanganat zur bekannten 6-Nitro-2.3-dimethoxy-benzoesäure (LIII) oxydieren.



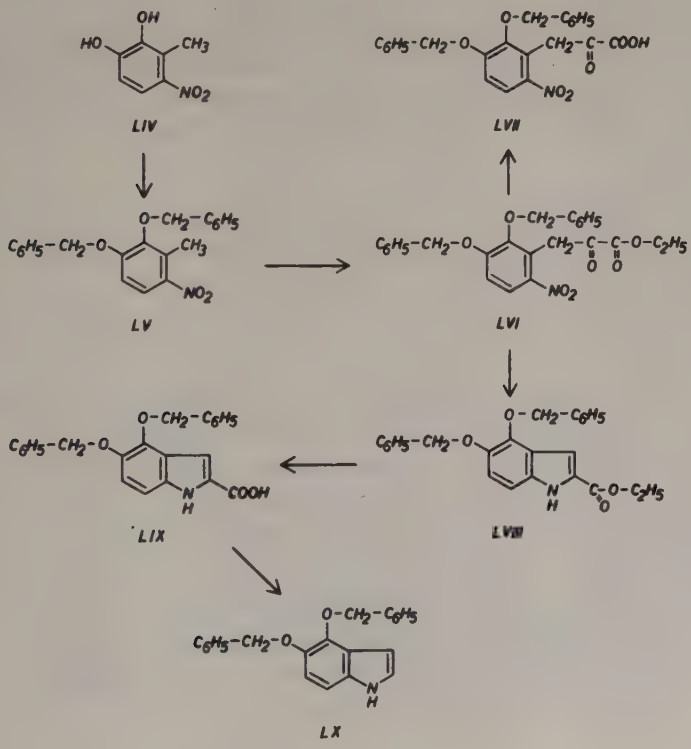
IL

LII L LI

LIV

Im Gegensatz zum 6-Nitro-o-vanillin gelingt die Methyläther-spaltung beim 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L) bereits durch einfaches Erhitzen der Verbindung mit 48-proz. Bromwasserstoffsäure. Auch 6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluol (LI) kann auf diese Weise in guter Ausbeute zum 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol (LIV) entalkyliert werden.

Zur Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol in Anlehnung an die auf S. 20 beschriebene Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols wird 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol (LIV) benzyliert und das entstandene 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluol (LV) mit Oxalsäurediäthylester in Gegenwart von Kaliumäthylat zum 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylester (LVI) kondensiert.

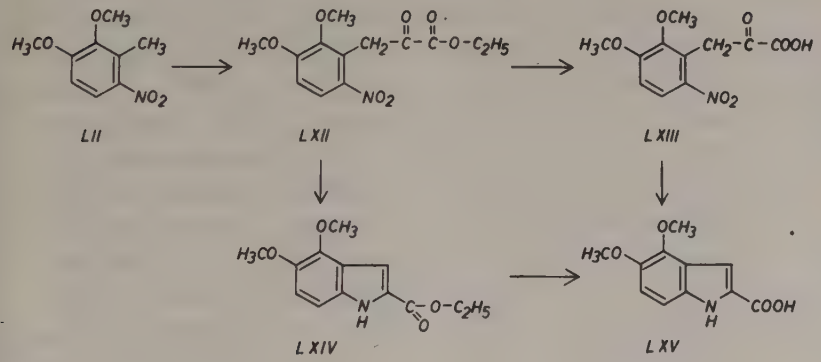


Die alkalische Verseifung dieses Esters führte nur teilweise zu der erwarteten 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure (LVII); daneben erfolgte überwiegend eine Rückspaltung in 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluol und Oxalsäure. Auf die Darstellung der freien 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure wurde deshalb verzichtet und an ihrer Stelle ihr Ester der reduktiven Cyclisierung unterworfen. Der hierbei in guter Ausbeute gebildete 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LVIII) kann anschließend fast quantitativ zur 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LIX) verseift werden.

Die Decarboxylierung dieser Säure durch Erhitzen mit Kupferbronze in Chinaldin geht jedoch gegenüber der des isomeren 5.6-Dibenzyloxy-Derivates nur sehr langsam vonstatten und liefert 4.5-Dibenzyloxy-indol (LX) in schlechter Ausbeute (12 % d.Th.). Auch eine Reihe anderer Decarboxylierungsversuche (vgl. Versuchsteil, S. 75), welche unter weitgehender Variation der Reaktionsbedingungen durchgeführt wurden, ließen 4.5-Dibenzyloxy-indol nicht im präparativ brauchbaren Maßstab entstehen.

Auf Grund der Überlegung, daß durch eine Acylierung des Stickstoffs die Elektronendichte am α-C-Atom des Indols herabgesetzt und infolgedessen die Heterolyse der Bindung zur Carboxylgruppe erleichtert werden sollte, wurde N-Acetyl-4.5-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LXI) dargestellt, um möglicherweise durch deren Decarboxylierung auf dem Weg über N-Acetyl-4.5-dibenzyloxy-indol in besserer Ausbeute zum 4.5-Dibenzyloxy-indol zu gelangen (vgl. S. 21). Bei den Versuchen, diese Säure zu decarboxylieren, entstand jedoch als einziges faßbares Reaktionsprodukt eine hochschmelzende, kristalline gelbe Verbindung, deren Struktur wegen der geringen zur Verfügung stehenden Substanzmenge nicht ermittelt wurde. Die Unterschiede in der Decarboxylierung der 4.5- und der 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) finden sich also auch bei ihren N-Acetyl-Derivaten.

Im Zusammenhang damit ist zu erwähnen, daß nach A. STOLL und Mitarbb. sowie nach G. MOHR die Stellung des Benzyloxy-Restes einen deutlichen Einfluß auf die Decarboxylierung der verschiedenen Monobenzyloxy-indol-2-carbonsäuren ausübt. So lassen sich 4-, 5- und 6-Benzyloxy-indol durch Decarboxylierung der entsprechenden Säuren in Ausbeuten von 62, 80 bzw. 46 % darstellen (53), während 7-Benzyloxy-indolcarbonsäure-(2) nicht zum 7-Benzyloxy-indol decarboxyliert werden kann (61). Zur Klärung der Frage, inwieweit die gleichzeitige Substitution der 4- und 5-Stellung des Indolringes eine Eliminierung der α-Carboxylgruppe allgemein erschwert, wurde abschließend die 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) synthetisiert und ihr Verhalten bei der Decarboxylierung untersucht.



Der durch Kondensation von 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol (LII) (vgl. S. 26) mit Oxalsäurediäthylester gewonnene 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure-äthylester (LXII) wird zur 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure (LXIII) verseift, die durch reduktive Cyclisierung in 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) (LXV) übergeführt wird. Etwas einfacher und in besserer Ausbeute kann diese Säure auf dem Weg über den 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LXIV) dargestellt werden.

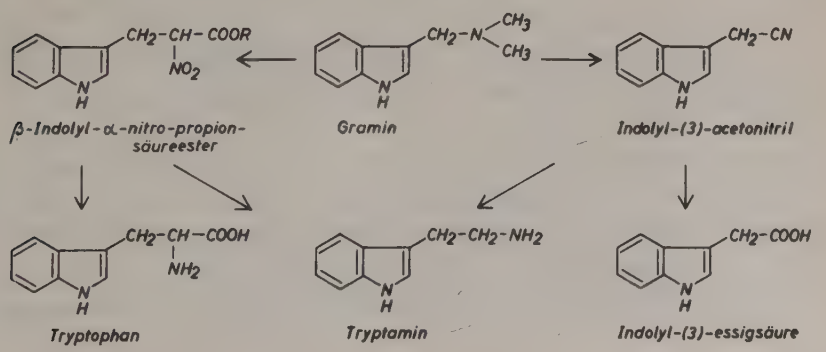
4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) läßt sich im Hochvakuum sublimieren, ohne daß CO_2-Abspaltung eintritt, während die entsprechende 4.5-Dibenzyloxy-Verbindung unter diesen Bedingungen hauptsächlich teerige Zersetzungsprodukte ergibt. Die Decarboxylierung der Säure in Chinaldin bei Gegenwart von Kupferbronze verläuft ähnlich langsam wie die der 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2); sie ist praktisch erst nach 5 Stunden beendet. Eine merkliche anderweitige Zersetzung des Reaktionsgutes ist während dieser Zeit jedoch nicht zu beobachten, so daß 4.5-Dimethoxy-indol (LXVI), im Gegensatz zum 4.5-Dibenzyloxy-indol, in guter Ausbeute isoliert werden kann.

Diesen Versuchen zufolge ist die Decarboxylierung der 4.5-Dialkoxy-indol-2-carbonsäuren zwar prinzipiell möglich, doch ist die Reaktionsgeschwindigkeit im Gegensatz zur Decarboxylierung der entsprechenden 5.6-substituierten Säuren erheblich verlangsamt. Eine Erklärung dafür läßt sich wegen des geringen Vergleichsmaterials vorerst nicht geben. Es ist aber verständlich, daß im Falle der 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) die gegenüber den Methoxy-Gruppen wesentlich labileren Benzyloxy-Reste den drastischen Reaktionsbedingungen bei längerer Reaktionsdauer nicht standhalten. Um wenigstens eine geringe Menge 4.5-Dibenzyloxy-indol aus dem Reaktionsgemisch isolieren zu können, ist es deshalb notwendig, die Reaktion zu einem Zeitpunkt abzubrechen, in dem die Decarboxylierung noch nicht beendet ist.

III. Synthesen des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure

Für die Synthese des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure müssen an 5.6-Dibenzyloxy-indol die erforderlichen Seitenketten angeknüpft und die so gewonnenen 5.6-Dibenzyloxy-Derivate schließlich entbenzyliert werden.

Zur Einführung der betreffenden aliphatischen Reste, des Äthylamin-, Alanin- bzw. Essigsäure-Restes, sind verschiedene Methoden bekannt, unter ihnen einige Verfahren, nach denen zwei oder alle drei Seitenketten über eine gemeinsame, sich vom Ausgangsindol ableitende, Zwischenstufe aufgebaut werden können. So läßt sich z.B. das aus Indol durch MANNICH-Kondensation leicht zugängliche Gramin (62) in Indolyl-(3)-acetonitril überführen (63), welches bei der Reduktion Tryptamin (3, 64) und bei der Verseifung Indolyl-(3)-essigsäure (63) liefert. Andererseits ist Gramin Ausgangspunkt der heute gebräuchlichen Tryptophansynthesen. Eine dieser Synthesen (65) wiederum führt zunächst zum ß-Indolyl-α-nitro-propionsäure-ester, aus welchem durch katalytische Hydrierung und Verseifung Tryptophan, durch Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (66) aber Tryptamin erhalten wird:

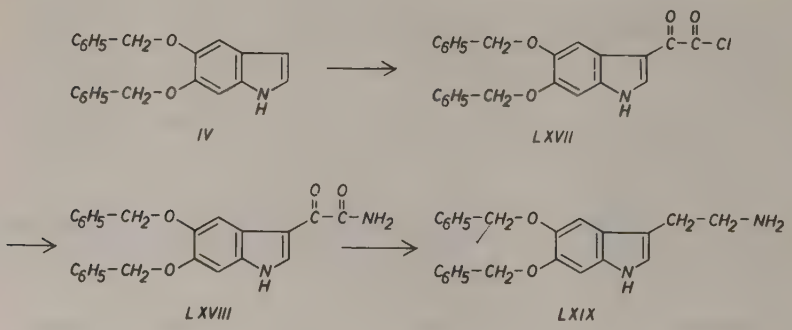


Während der Weg über das entsprechende Gramin bei der Synthese sowohl des 5.6-Dihydroxy-tryptophans (S. 40) als auch der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure (S. 43) beschritten wurde, schien für die Darstellung des 5.6-Dihydroxy-tryptamins ein anderes Syntheseprinzip (s.u.) einfacher und ausbeutemäßig günstiger zu sein.

III-1 5.6-Dihydroxy-tryptamin

Breite Anwendung für die Synthese substituierter Tryptamine findet das von SPEETER und ANTHONY 1954 publizierte "Oxalylchlorid-Verfahren" (67). Die Autoren erkannten eine von GIUA (68) bei der Kondensation von Indol mit Oxalylchlorid erhaltene und als Indolyl-(2)-glyoxylsäurechlorid beschriebene Verbindung richtig als Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid und bauten diese Reaktion für die Darstellung zahlreicher 3-(2-Aminoäthyl)-indole aus. Hierbei werden die aus den Indolen dargestellten Indolyl-(3)-glyoxylsäurechloride durch Einwirkung von Ammoniak oder geeigneten Aminen in die entsprechenden Säureamide übergeführt, deren Reduktion mit überschüssigem Lithiumaluminiumhydrid die Tryptamin-Derivate meist in sehr guter Ausbeute liefert.

In Analogie zu diesem ebenso einfachen wie eleganten Verfahren führt die Umsetzung von 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) mit Oxalylchlorid zum [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxyl-



säurechlorid (LXVII), welches unter der Einwirkung von wässrigem Ammoniak in [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamid (LXVIII) übergeht. Der Versuch, diese Verbindung mit Lithiumaluminiumhydrid zum 5.6-Dibenzyloxy-tryptamin (LXIX) zu reduzieren, gelang nur unbefriedigend.

Daß unsubstituierte Säureamide im Vergleich zu N-mono oder N.N-disubstituierten Amiden der Reduktion mit Lithiumalanat weniger leicht zugänglich sind, ist bekannt (69). Im vorliegenden Fall muß außerdem die dem Indolkern unmittelbar benachbarte Ketogruppe über die Stufe des sekundären Alkohols hinweg zur Methylengruppe reduziert werden+). Vielfach werden hierfür ein größerer Überschuß des Reduktionsmittels, bedeutend verlängerte Reaktionszeiten und verhältnismäßig hohe Reaktionstemperaturen gefordert. So erhalten z.B. BRUTCHER und VANDERWERFF (71) Tryptamin in 57%iger Ausbeute erst nach 48-stündigem Erhitzen von Indolyl-(3)-glyoxylsäureamid mit Lithiumalanat in siedendem Dioxan. M.E. SPEETER (72) benutzt vorzugsweise Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und gibt Reaktionszeiten bis zu 5 Stunden an.

In zahlreichen Versuchen, bei denen Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und Reaktionsdauer variiert wurden, gelang es aber nie, das erwartete 5.6-Dibenzyloxy-tryptamin in reiner Form aus den Ansätzen zu isolieren. Bei niederen Temperaturen wie auch bei kurzen Reaktionszeiten wurde unverändertes [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamid zurückerhalten, während lange Reaktionszeiten und höhere Temperaturen eine weitgehende Zerstörung des Moleküls zur Folge hatten.

Einer dieser Versuche, in welchem das Amid während 48 Stunden einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid in Benzol/Äther durch kontinuierliche Extraktion nach und nach zugeführt wurde, ergab bei der Aufarbeitung des Reaktionsgutes ein bräunliches Öl, aus dem durch Umsetzung mit Oxalsäure in geringer Ausbeute

---

+) bezüglich des Reaktionsmechanismus vgl. E. LEETE (70)

ein kristallisiertes Oxalat gewonnen wurde. Die Analysenwerte dieser Substanz lagen zwischen den für das neutrale und den für das saure Oxalat des 5.6-Dibenzyloxy-tryptamins berechneten Daten. Die Verbindung selbst erwies sich als nicht sehr beständig; ihre anfangs farblosen Kristalle zersetzten sich an der Luft im Verlauf mehrerer Tage unter Graufärbung. Eine ähnliche Instabilität beobachteten, wie schon erwähnt (vgl. S. 9), HUEBNER und Mitarbb. (29) beim 5.6-Dimethoxy-tryptamin und dessen Salzen.

Um die Schwierigkeiten der Reduktion des [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamids mit Lithiumaluminiumhydrid zu umgehen, erschien es angebracht, den Amidstickstoff zu substituieren. Dadurch sollte vor allem die Reduktion wesentlich erleichtert werden; außerdem war zu erwarten, daß das entstehende tertiäre Amin beständiger sein werde als das primäre Amin.

Folgende Modellversuche wurden durchgeführt:

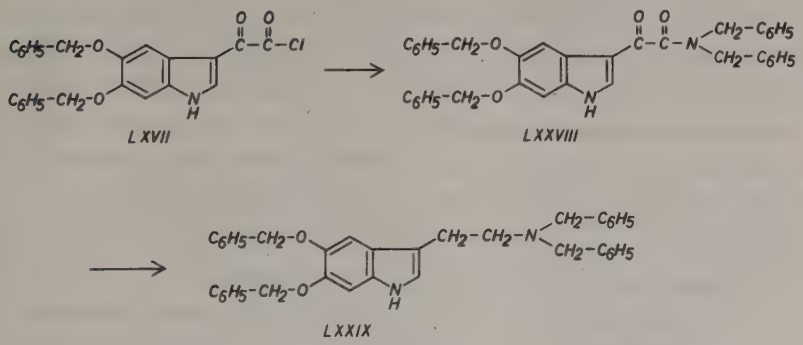
a) Indol wird mit Oxalylchlorid zum Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid (LXX) kondensiert, aus welchem durch Umsetzung mit Dimethylamin Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (LXXI) gewonnen wird. Die Reduktion dieser Verbindung mit Lithiumalanat in einem Benzol-Äther-Gemisch liefert bereits nach anderthalbstündiger Reaktionsdauer ω-N.N-Dimethyl-tryptamin (LXXII) in sehr guter Ausbeute; das Amin bildet mit Oxalsäure ein kristallisiertes Hydrogenoxalat.

b) Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid (LXX) wird mit Dibenzylamin zum Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXIII) umgesetzt, welches mit Lithiumalanat ebenfalls leicht reduziert werden kann. Das hierbei entstehende ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin (LXXIV) läßt sich als Hydrochlorid in einer Ausbeute von 75 % d.Th. isolieren. Am Beispiel des ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin-hydrochlorids wurde ferner geprüft, ob und unter welchen Bedingungen die katalytische Entbenzylierung dieser und ähnlicher Verbindungen bis zur Stufe des primären Amins getrieben werden kann. In Übereinstimmung mit den Untersuchungen von DAHN und SOLMS (73) über die katalytische

Debenzylierung sekundärer Amine ließ sich zeigen, daß bei genügend langer Reaktionsdauer vollständige Hydrogenolyse eintritt: Nach 24-stündiger Hydrierung von ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXIV-Hydrochlorid) mit Pd/H_2 in Äthanol bei 35° wurde Tryptamin-hydrochlorid (LXXV-Hydrochlorid) in einer Ausbeute von 90 % d.Th. erhalten. Eine Kernhydrierung war unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht festzustellen.

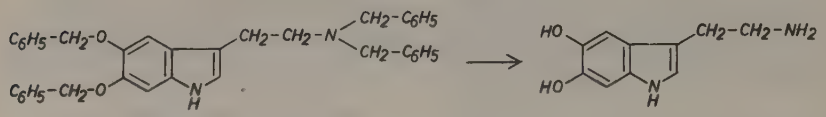
In Analogie zur Versuchsreihe a) läßt sich das aus [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid (LXVII) und Dimethylamin gewonnene [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid (LXXVI) glatt zum 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin (LXXVII) reduzieren. Die Verbindung kann in Form ihres Hydrochlorids und ihres Hydrogenoxalats kristallin erhalten werden. Beide Salze sind im Gegensatz zum Oxalat des 5.6-Dibenzyloxy-tryptamins recht beständig.

Entsprechend der Versuchsreihe b) wird das aus [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid (LXVII) durch Einwirkung von Dibenzylamin erhaltene [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXVIII) in guter Ausbeute zum 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin (LXXIX) reduziert:



Die Verbindung läßt sich als Hydrochlorid und als Hydrogenoxalat isolieren; aus dem gereinigten Hydrogenoxalat kann das Amin mit Natriumhydroxyd in Freiheit gesetzt und hierbei in kristalliner Form erhalten werden.

Die Entbenzylierung des 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamins (LXXIX) gelingt nach der für das ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid ausgearbeiteten Vorschrift durch Hydrierung der Verbindung mit Pd/H_2:



LXXIX LXXX

Das hierbei entstehende 5.6-Dihydroxy-tryptamin (LXXX) kann in guter Ausbeute als farbloses Pulver isoliert werden.

Die Hydrogenolyse des 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrochlorids bzw. -hydrogenoxalats führt entsprechend zum Hydrochlorid bzw. zum Oxalat des 5.6-Dihydroxy-tryptamins; beide Salze lassen sich kristallin erhalten. Auffallend ist, daß 5.6-Dihydroxy-tryptamin mit Oxalsäure ein neutrales Salz bildet, während die im Rahmen dieser Arbeit dargestellten N.N-disubstituierten Tryptamine saure Oxalate ergaben. Möglicherweise sind hierfür sterische Faktoren mitverantwortlich, doch kann dies an Hand der wenigen vorliegenden Verbindungen nicht entschieden werden. Das ebenfalls primäre 5.6-Dibenzyloxy-tryptamin (LXIX) (vgl. S. 34) lieferte offenbar ein Gemisch von neutralem und saurem Salz.

Durch Umsetzung des rohen 5.6-Dihydroxy-tryptamins mit den berechneten Mengen von neutralem Kreatininsulfat und Schwefelsäure läßt sich ferner 5.6-Dihydroxy-tryptamin-kreatininsulfat in kristalliner Form darstellen.

5.6-Dihydroxy- tryptamin und die erwähnten Salze zeigen in ihren UV-Spektren denselben charakteristischen Kurvenverlauf mit einem Maximum der Extinktion bei 298 mμ, wie er von HARLEY-MASON und JACKSON (27) bereits für das 5.6-Dihydroxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin beschrieben wurde.

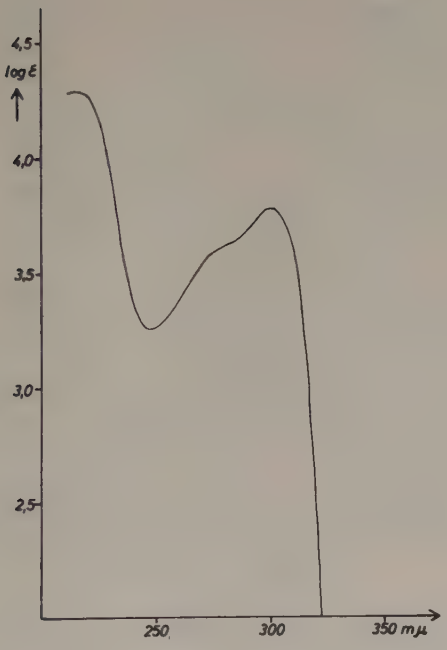


Abb. 1
UV-Spektrum des 5.6-Dihydroxy-tryptamin-hydrochlorids, gemessen in Wasser

In Abb. 2 sind die IR-Spektren des 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrogenoxalats und des 5.6-Dihydroxy-tryptamin-oxalats einander gegenübergestellt. Die Bande der undissoziierten Carboxylgruppe der Oxalsäure, welche im Spektrum des sauren Oxalats bei 5.8 μ liegt, tritt im Spektrum des neutralen Salzes nicht auf.

5.6-Dihydroxy-tryptamin kann unter Luftausschluß längere Zeit aufbewahrt werden. An der Luft tritt nach einigen Stunden Zersetzung ein (Braunfärbung); in wässriger Lösung geht diese bedeutend rascher vonstatten, dagegen weniger schnell in absolutem Äthanol.

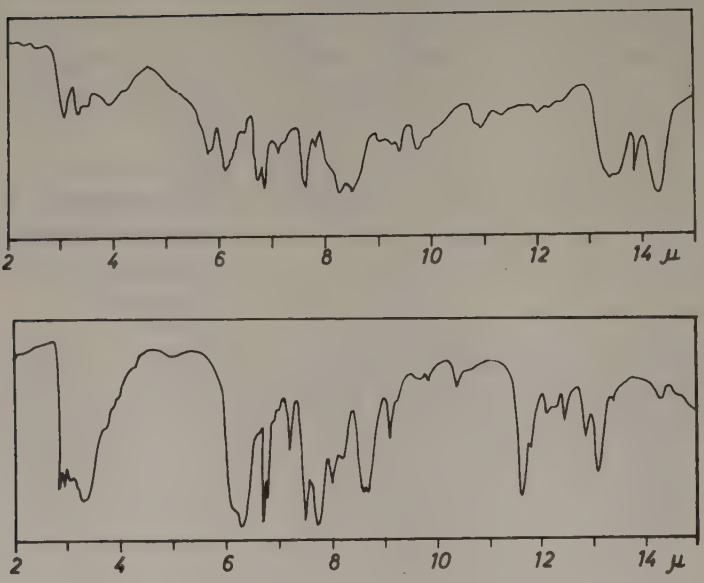
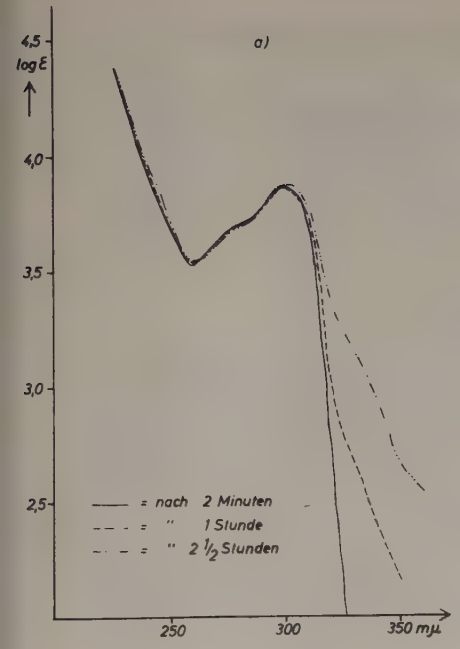
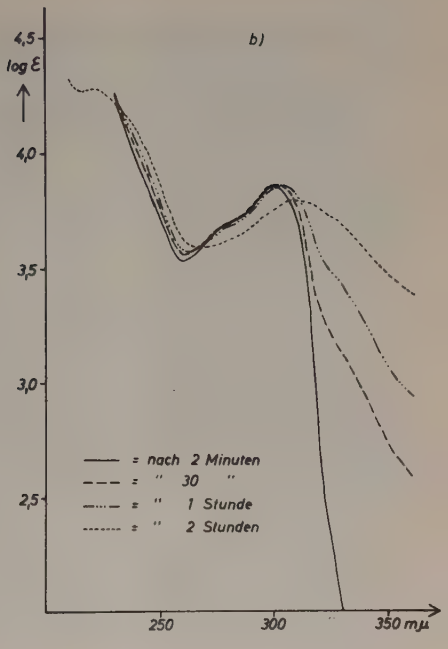


Abb. 2 IR-Spektren von 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrogenoxalat (oben) und 5.6-Dihydroxy-tryptamin-oxalat (unten), gemessen in Kaliumbromid

Hydrochlorid, Oxalat und Kreatininsulfat des 5.6-Dihydroxy-tryptamins sind in trockenem Zustand etwas besser haltbar. Die zeitliche Verfolgung der UV-Absorption zeigt, daß der Kreatininsulfat-Komplex in Phosphat-Puffer (nach SOERENSEN) in Gegenwart von Luftsauerstoff bei pH 6 während 60 Minuten weitgehend stabil ist (Abb. 3). Bei pH 7 tritt dagegen nach 30 Minuten eine Änderung des Spektrums ein, die nach 60 Minuten ausgeprägt ist; sie ist bei pH 8 bereits nach 5 Minuten zu beobachten. Die Lösungen zeigen dann im Gegensatz zum Ausgangsmaterial ein ausgeprägtes Absorptionsmaximum bei 230 mμ; bei der Zersetzung bildet sich ein dunkler Niederschlag.

Lösungen von 5.6-Dihydroxy-tryptamin und den beschriebenen Salzen färben sich mit EHRLICHs Reagenz grün; nach einigen Stunden geht die Farbe in blau über. $FeCl_3$-Lösung sowie





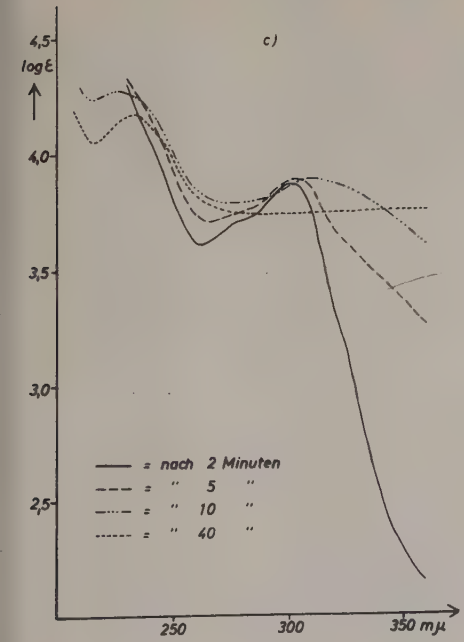


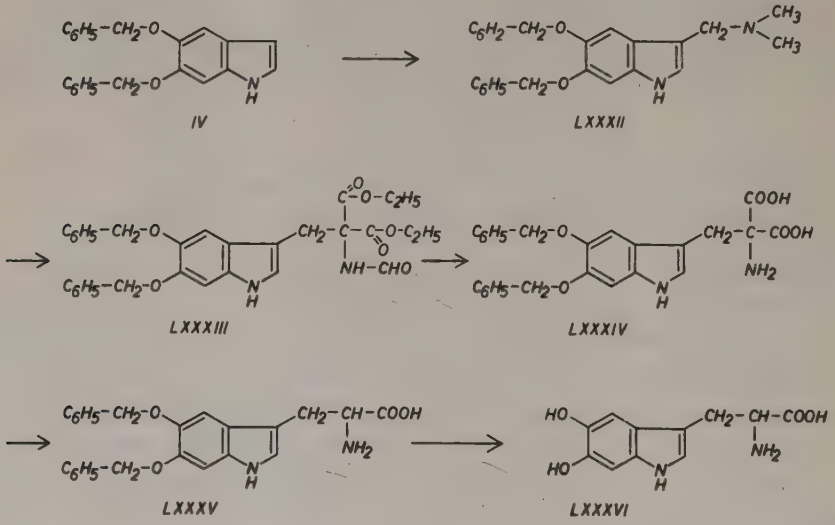
Abb. 3
Zeitliche Änderung der UV-Absorption des 5.6-Dihydroxy-tryptamin-kreatininsulfats in Phosphat-Puffer bei
a) pH 6,
b) pH 7 und
c) pH 8

verdünnte Natronlauge rufen sofort eine intensive Blaufärbung hervor.

Aus dem Oxalat des 5.6-Dihydroxy-tryptamins läßt sich durch Umsetzung mit Acetanhydrid/Pyridin, bei 20° und Sauerstoffausschluß, 5.6-Diacetoxy-ω-N-acetyl-tryptamin (LXXXI) gewinnen.

III-2 DL-5.6-Dihydroxy-tryptophan

Die Darstellung des 5.6-Dihydroxy-tryptophans (LXXXVI) aus 5.6-Dibenzyloxy-indol erfolgte in Anlehnung an die von HELLMANN (74) modifizierte Tryptophan-Synthese nach SNYDER et al.:



5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) wird zunächst in einer MANNICH-Reaktion mit Formaldehyd und Dimethylamin zum 5.6-Dibenzyloxy-gramin (LXXXII) umgesetzt, welches mit Formaminomalonester in guter Ausbeute 5.6-Dibenzyloxy-skatyl-formaminomalonester (LXXXIII) liefert. Diese Verbindung wird verseift

und die 5.6-Dibenzyloxy-skatyl-aminomalonsäure (LXXXIV) decarboxyliert. Durch katalytische Entbenzylierung des entstandenen 5.6-Dibenzyloxy-tryptophans (LXXXV) mit Pd/H_2 wird 5.6-Dihydroxy-tryptophan (LXXXVI) in Form schwach grauer Kristalle erhalten.

Die Verbindung ist, ähnlich wie 5.6-Dihydroxy-tryptamin, an der Luft nicht sehr beständig; in wässriger Lösung finden rasch Zersetzungsreaktionen statt, die eine Reinigung der Substanz für die Analyse bisher unmöglich machten.

Das UV-Spektrum des 5.6-Dihydroxy-tryptophans in wässriger Lösung (Abb. 4) deckt sich erwartungsgemäß mit dem des 5.6-Dihydroxy-tryptamins und seiner Salze. Auch die mit beginnender Zersetzung auftretenden Änderungen des Kurvenverlaufs erfolgen in derselben Richtung. Bedingt durch den geringeren Reinheitsgrad der Verbindung ist jedoch im Falle des 5.6-Dihydroxy-tryptophans schon von Anfang an eine etwas erhöhte Endabsorption ab 320 mμ zu beobachten.

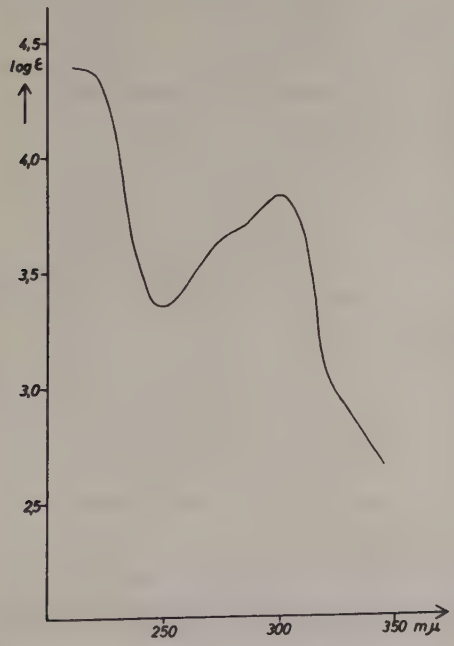


Abb. 4
UV-Spektrum des 5.6-Dihydroxy-tryptophans, gemessen in Wasser.

Im IR-Spektrum des 5.6-Dihydroxy-tryptophans (Abb. 6) macht sich eine ausgeprägte breite Absorptionsbande zwischen 3.0 und 4.5 μ (3333-2222 cm^{-1}) bemerkbar, welche den OH-, NH-, NH_3^+- und CH-Valenzschwingungen zuzuordnen ist. Die Banden bei 6.1-6.3 μ (1639-1587 cm^{-1}) und bei 6.7 μ (1492 cm^{-1}) weisen auf das Vorliegen der α-Aminosäure-Gruppierung hin+). Im Vergleich zum IR-Spektrum des 5.6-Dibenzyloxy-tryptophans (Abb. 5) fehlen, wie erwartet, die für monosubstituierte Aromaten (Benzylgruppen) typischen γ-Schwingungsbanden bei 13.6 μ (735 cm^{-1}) und 14.4 μ (694 cm^{-1}).

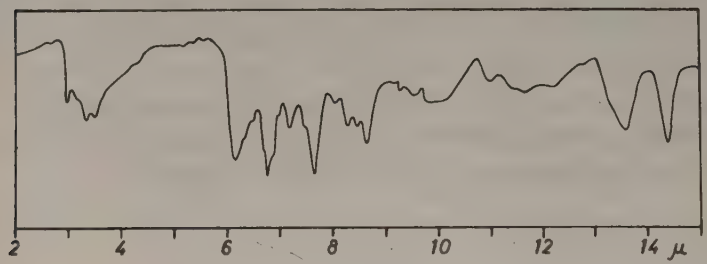


Abb. 5 IR-Spektrum des 5.6-Dibenzyloxy-tryptophans, gemessen in Kaliumbromid

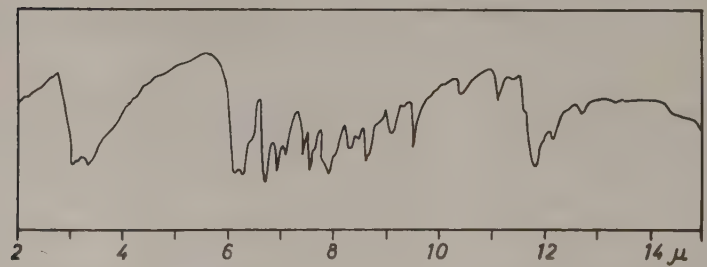


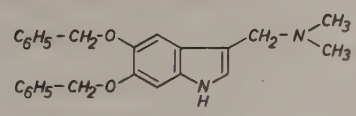
Abb. 6 IR-Spektrum des 5.6-Dihydroxy-tryptophans, gemessen in Kaliumbromid

+) L.J. BELLAMY, "The infrared spectra of complex molecules", Methuen u. Co., Ltd., London 1958, S. 236

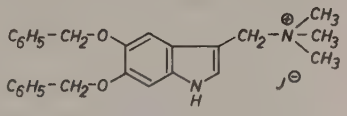
5.6-Dihydroxy-tryoptophan gibt mit EHRLICHs Reagenz, mit $FeCl_3$ und mit verdünnter Natronlauge die gleichen Farbreaktionen wie 5.6-Dihydroxy-tryptamin und seine Salze (vgl. S. 38). Bei der Reaktion mit Ninhydrin tritt, wahrscheinlich infolge fortschreitender Oxydation des Moleküls durch das Reagenz, Braunfärbung auf. 5.6-Dibenzyloxy-tryptophan liefert dagegen den üblichen violetten Farbton.

III-3 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure

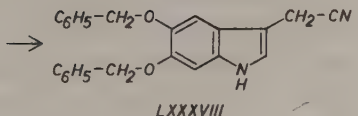
Wie bereits einleitend zu diesem Kapitel erwähnt wurde (vgl. S. 31), läßt sich Indolyl-(3)-essigsäure aus Gramin über die Stufe des Indolyl-(3)-acetonitrils darstellen. Entsprechend kann das im Verlauf der Synthese des 5.6-Dihydroxy-tryptophans gewonnene 5.6-Dibenzyloxy-gramin als Ausgangsmaterial für die Darstellung der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure verwendet werden:



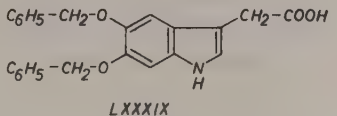
LXXXII



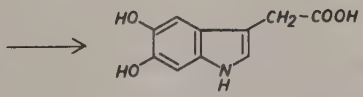
LXXXVII



LXXXVIII



LXXXIX



XC

5.6-Dibenzyloxy-gramin (LXXII) wird mit Methyljodid zum 5.6-Dibenzyloxy-gramin-methojodid (LXXXVII) quaternisiert,

dessen Umsetzung mit Natriumcyanid 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (LXXXVIII) ergibt. Die alkalische Verseifung des Nitrils führt zur 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (LXXXIX), welche bei der katalytischen Hydrierung 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure (XC) liefert.

Abb. 7 zeigt das UV-Spektrum der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure in Wasser. Wegen des gleichen chromophoren Systems ist der Kurventypus derselbe wie beim 5.6-Dihydroxy-tryptamin und beim 5.6-Dihydroxy-tryptophan.

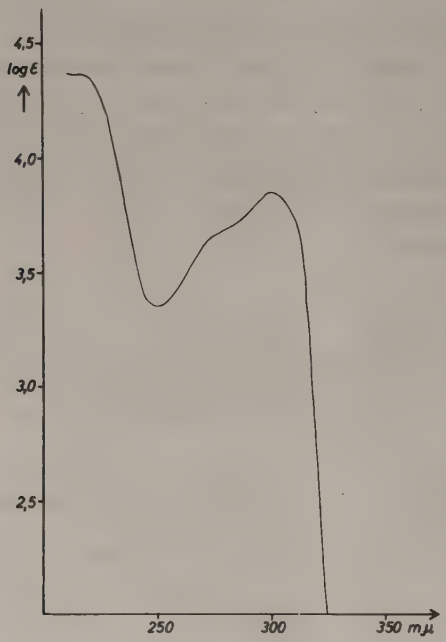


Abb. 7
UV-Spektrum der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure, gemessen in Wasser

Reine, kristallisierte 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure kann, wenn man von einer oberflächlichen Blauverfärbung absieht, im Vakuumexsikkator längere Zeit unverändert aufbewahrt werden.

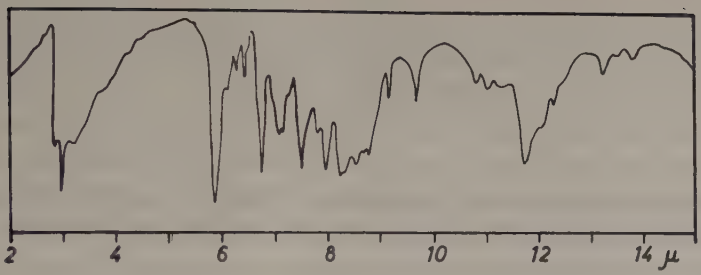


Abb. 8 IR-Spektrum der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure, gemessen in Kaliumbromid

Wie die zeitliche Verfolgung der UV-Absorption ergab, zersetzt sich 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure in Wasser erheblich langsamer als 5.6-Dihydroxy-tryptamin. Dies ist offenbar dadurch bedingt, daß die wässrige Lösung der Säure einen niedrigeren pH-Wert aufweist als eine entsprechende Lösung des Amins, dessen Zersetzungsgeschwindigkeit, wie oben gezeigt wurde (vgl. S. 38), mit steigendem pH rasch zunimmt.

Die wässrige Lösung der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure färbt sich mit $FeCl_3$ intensiv blau; nach mehreren Stunden scheidet sich ein blauschwarzer Niederschlag ab. Eine ähnliche Farbreaktion ergibt die Verbindung auf Zusatz von 2n-Natronlauge; die anfänglich blaue Farbe der Lösung geht dabei langsam in braun über. Mit EHRLICHs Reagenz erfolgt zunächst Grünfärbung, im Verlauf einiger Stunden tritt Blaufärbung ein.

BIOLOGISCHER TEIL

Dem in der Einleitung (vgl. S. 5) näher charakterisierten Crustaceen-Hormon soll nach den Befunden von CARLISLE die Struktur eines o-Dihydroxy-tryptamins zukommen. Eines der beiden sich vom Serotonin ableitenden o-Dihydroxy-tryptamine ist durch die Synthese des 5.6-Dihydroxy-tryptamins präparativ zugänglich geworden. Es war damit möglich, die synthetische Verbindung im biologischen Test und in einigen analytischen Daten mit dem natürlichen Crustaceen-Hormon zu vergleichen.

Wie CARLISLE fand[+)], besteht zwischen der von ihm aus Crustaceen isolierten Pericardialsubstanz und synthetischem 5.6-Dihydroxy-tryptamin kein Unterschied hinsichtlich der chemischen und biologischen Eigenschaften. 5.6-Dihydroxy-tryptamin muß demnach als das die Herztätigkeit dieser Tiere regulierende Hormon angesehen werden (vgl. 75).

Stoffwechseluntersuchungen mit 5.6-Dihydroxy-tryptamin als Beitrag zur Klärung der Hypothese von DALGLIESH (vgl. S. 4) liegen noch nicht vor. Dagegen wurde untersucht, ob 5.6-Dihydroxy-tryptamin wie Serotonin Substrat für die besonders reichlich in Leber, Niere und in der Darmwand sowie im Gehirn vorkommende Monaminoxydase ist. Serotonin wird durch dieses Ferment oxydativ zum 5-Hydroxy-indolacetaldehyd desaminiert, der seinerseits unter der Wirkung einer Aldehyd-dehydrogenase in 5-Hydroxy-indolessigsäure übergeht.

Abbauversuche, die mit Monaminoxydase-Präparaten aus

+) Persönliche Mitteilung von D.B. CARLISLE

Schweineleber und Schweinenieren durchgeführt wurden[+], ergaben folgendes Resultat: Das Ferment baut Tryptamin, Serotonin und 5.6-Dihydroxy-tryptamin mit sinkender Geschwindigkeit ab. Das Aktivitätsverhältnis beträgt in der angegebenen Reihenfolge 100 : 31 : 22. 5.6-Dihydroxy-tryptamin wird demnach ebenso wie Serotonin, wenn auch etwas langsamer, durch Monaminoxydase oxydativ desaminiert. Beide Verbindungen werden jedoch im Vergleich zum Tryptamin, das ein besonders gutes Substrat des Ferments darstellt, verhältnismäßig langsam angegriffen.

In neuerer Zeit fanden BLASCHKO et al. (76), daß Serotonin und Bufotenin sowie Psilocin und andere Hydroxy-indole durch eine "Hydroxy-indol-Oxydase" aus Mytilus edulis zu orange-gelben oder blauen Pigmenten oxydiert werden. 5.6-Dihydroxy-tryptamin wird durch dieses Ferment zu einem blauen Farbstoff oxydiert[++].

Neben diesen Versuchen war es von Interesse, 5.6-Dihydroxy-tryptamin mit Serotonin im pharmakologischen Test zu vergleichen.

Serotonin besitzt die Fähigkeit, glatte Muskulatur zur Kontraktion zu bringen. Auf dieser Eigenschaft beruhen einige seiner biologischen Bestimmungsmethoden. Als Objekte eignen sich u.a. der Ratten-Uterus, der Meerschweinchen- und Ratten-Darm sowie besonders gut der Magenfundus der Ratte (vgl. 5).

+) Die Versuche mit Monaminoxydase sowie die unten erwähnten Tests am Meerschweinchen-Darm, am Ratten-Uterus und am Ratten-Magen wurden im Klinisch-Chemischen Institut an der Chirurgischen Universitätsklinik München durchgeführt. Herrn Professor Dr. E. Werle danke ich für sein freundliches Entgegenkommen sehr herzlich.

++) Persönliche Mitteilung von H. BLASCHKO

Daneben läßt sich Serotonin durch seine Erregungswirkung auf das isolierte Mollusken- und Crustaceen-Herz nachweisen (22, 77, 78); Frequenz und Amplitude des Herzschlags werden durch Serotonin erhöht bzw. vergrößert.

Die an den einzelnen Testobjekten mit 5.6-Dihydroxy-tryptamin gewonnenen Resultate sind, im Vergleich mit Serotonin, in der folgenden Übersicht zusammengefaßt:

1. Meerschweinchen-Dickdarm

   Serotonin und 5.6-Dihydroxy-tryptamin verursachen am isolierten Meerschweinchen-Dickdarm qualitativ gleiche Kontraktionen. Die Aktivität des Serotonins ist jedoch 8-10 mal größer: 5 γ Serotonin entsprechen in ihrer Wirkung etwa 40 γ 5.6-Dihydroxy-tryptamin.

2. Ratten-Uterus

   Am isolierten Ratten-Uterus ist das Aktivitätsverhältnis Serotonin zu 5.6-Dihydroxy-tryptamin wie 10-15 : 1.

3. Ratten-Magen

   Am isolierten Ratten-Magen rufen erst 200 γ 5.6-Dihydroxy-tryptamin eine ähnlich starke Kontraktion hervor wie 10 γ Serotonin; das Aktivitätsverhältnis Serotonin zu 5.6-Dihydroxy-tryptamin ist hier wie 20 : 1.

4. Mollusken-Herz[+] (vgl. Abb. 9)

   5.6-Dihydroxy-tryptamin ist am Herz von Spisula solida nur wirksam in Gegenwart von l-Ascorbinsäure. Das Aktivitätsverhältnis Serotonin zu 5.6-Dihydroxy-tryptamin beträgt in diesem Fall etwa 200 : 1. Die Serotoninwirkung wird durch 5.6-Dihydroxy-tryptamin nicht gehemmt.

   J.H. WELSH[++] fand am isolierten Herz von Venus mercenaria ein Aktivitätsverhältnis Serotonin zu 5.6-Dihydroxy-tryptamin wie 100 : 1. Auch hier ist Gegenwart von l-Ascorbin-

---

+) Fräulein Dr. G. Hanser danke ich für die Anfertigung der Präparate.

++) Persönliche Mitteilung von J.H. WELSH

säure notwendig, um eine Wirkung des 5.6-Dihydroxy-tryptamins feststellen zu können.

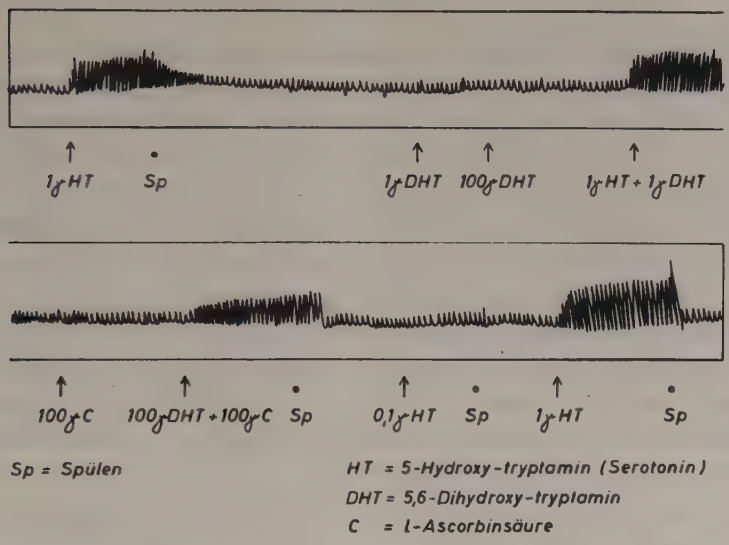


Abb. 9 Wirkung von Serotonin bzw. 5.6-Dihydroxy-tryptamin auf das isolierte Herz von Spisula solida. Konzentrationen in γ pro 20 ml Badflüssigkeit, (Zusammensetzung der Badflüssigkeit nach GADDUM und PAASONEN (78)).

Die Frage, ob hinsichtlich der Wirkung auf die glatte Muskulatur im 5.6-Dihydroxy-tryptamin ein physiologisch aktiveres Stoffwechselprodukt des Serotonins im Sinne der Theorie von DALGLIESH vorliegt, ist auf Grund der oben erwähnten Befunde nur bedingt zu verneinen, da die gegenüber dem Serotonin geringere Wirksamkeit des 5.6-Dihydroxy-tryptamins auch auf einer vorherigen Zersetzung der Substanz bei Berührung mit dem Gewebe beruhen kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Ausgehend vom 6-Nitro-3.4-dihydroxy-benzaldehyd bzw. 6-Nitro-3.4-dihydroxy-toluol werden zwei Wege zur Synthese von 5.6-Dibenzyloxy-indol beschrieben. 5.6-Dibenzyloxy-indol wird einerseits nach dem "Oxalylchlorid-Verfahren" von SPEETER und ANTHONY in 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin übergeführt, andererseits werden aus 5.6-Dibenzyloxy-indol über die Stufe des 5.6-Dibenzyloxy-gramins 5.6-Dibenzyloxy-tryptophan und 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure dargestellt. Durch Hydrogenolyse der benzylierten Verbindungen lassen sich 5.6-Dihydroxy-tryptamin, 5.6-Dihydroxy-tryptophan und 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure erhalten, deren physikalische und chemische Eigenschaften beschrieben werden (vgl. Formelschema S. 51).

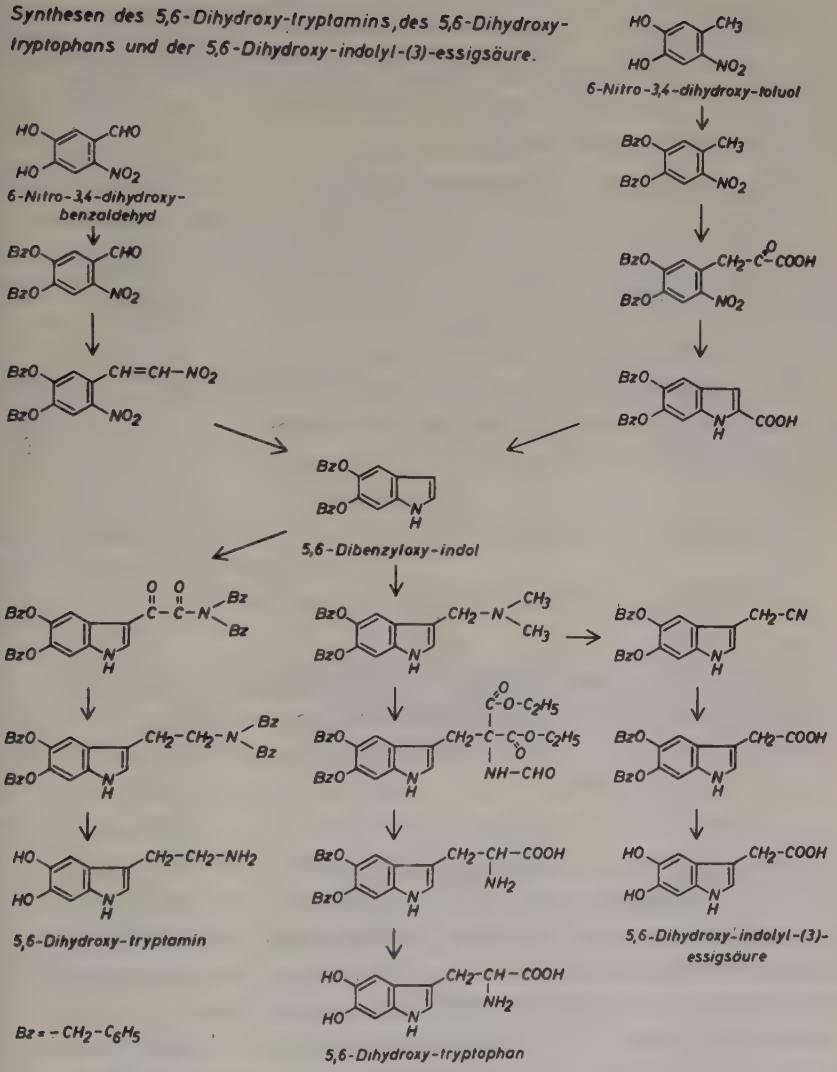
In Anlehnung an die beiden Synthesen von 5.6-Dibenzyloxy-indol werden aus 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyd 4-Benzyloxy-5-methoxy-indol bzw. aus 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol 4.5-Dibenzyloxy-indol und aus 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol 4.5-Dimethoxy-indol gewonnen.

5.6-Dihydroxy-tryptamin ist identisch mit der von CARLISLE aus Crustaceen isolierten Pericardialsubstanz, einem Hormon, das die Herztätigkeit dieser Tiere reguliert.

Durch Monaminoxydase aus Schweineleber und Schweinenieren wird 5.6-Dihydroxy-tryptamin, ähnlich wie Serotonin, abgebaut.

5.6-Dihydroxy-tryptamin und Serotonin zeigen im pharmakologischen Test an glattmuskeligen Organen qualitativ gleiche Wirkung, doch ist die Aktivität des 5.6-Dihydroxy-tryptamins durchschnittlich etwa 10-100 mal geringer als die des Serotonins.

Synthesen des 5,6-Dihydroxy-tryptamins, des 5,6-Dihydroxy-tryptophans und der 5,6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure.



BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Die Analysen wurden in den mikro-analytischen Laboratorien von A. Bernhardt, Mülheim (Ruhr), und Dr.-Ing. A. Schoeller, Kronach, ausgeführt.

Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

Die IR-Spektren wurden mit einem Perkin-Elmer IR-Spektrophotometer Modell 21 gemessen. Die UV-Spektren wurden teils mit einem Zeiss Spektralphotometer PMQ II gemessen, teils mit einem Beckman Spektrophotometer DK 2.

Für die Aufnahme der Spektren danke ich Fräulein I. Köhler und Fräulein G. Schild sehr herzlich.

I. Synthese des 5.6-Dibenzyloxy-indols

I-1 Versuch zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol mit Hilfe der FISCHERschen Indolsynthese

4-Nitro-brenzcatechin (XI)

61 g (0.33 Mol) 4-Nitro-veratrol (X) werden, in Abänderung einer Vorschrift von CARDWELL und ROBINSON (40), mit 350 ml 48-proz. Bromwasserstoffsäure 3 Stdn. unter Durchleiten von Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird etwa die Hälfte der Bromwasserstoffsäure abdestilliert und der Rest erkalten gelassen. Hierbei fällt das entstandene 4-Nitro-brenzcatechin als grünlich gelber Kristallbrei aus. Durch Umkristallisieren aus Wasser erhält man schwefelgelbe Nädelchen vom Schmp. 170-172°.
Ausbeute 44 g, 86 % d.Th.

4-Nitro-1.2-dibenzyloxy-benzol (XII)

a) 4-Nitro-brenzcatechin (XI) wird nach BALABAN (43) durch 15stdg. Erhitzen mit Benzylchlorid und NaOH in absol. Äthanol in 4-Nitro-1.2-dibenzyloxy-benzol übergeführt.
Schmp. 99° Ausbeute 49 % d.Th.

b) Einer Lösung von 9.2 g (0.4 Grammatom) Natrium in 300 ml absol. Äthanol fügt man nacheinander 31.0 g (0.2 Mol) 4-Nitro-brenzcatechin (XI), gelöst in 300 ml absol. Äthanol, 50.6 g (0.4 Mol) Benzylchlorid sowie eine Spatelspitze feingepulvertes Kaliumjodid hinzu und erhitzt das dunkelrote Reaktionsgemisch 12 Stdn. unter Rühren am Rückfluß. Anschließend wird ein Teil des Alkohols abdestilliert; der beim Erkalten ausfallende Kristallbrei wird abgesaugt und zur Entfernung von Ausgangsmaterial mehrmals mit verd. Natronlauge digeriert. Nach dem Waschen mit Wasser hinterbleibt 4-Nitro-1.2-dibenzyloxy-benzol in Form von schwach bräunlichen Kristallen, welche durch Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle farblos erhalten werden.
Schmp. 99° Ausbeute 38.0 g, 57 % d.Th.

4-Amino-1.2-dibenzyloxy-benzol (3.4-Dibenzyloxy-anilin, XIII)

a) Nach HACKMAN und TODD (44) wird 4-Nitro-1.2-dibenzyloxy-benzol (XII) durch Erhitzen mit Eisen und Salzsäure in Äthanol zum 3.4-Dibenzyloxy-anilin reduziert.
Schmp. 113-115° Ausbeute 85 % d.Th.

b) 3.35 g (0.01 Mol) 4-Nitro-1.2-dibenzyloxy-benzol (XII) werden in 75 ml Essigester gelöst und nach Zufügen von etwa 0.5 g RANEY-Nickel bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum unter Stickstoff entfernt. Es hinterbleiben 2.9 g (95 % d.Th.) bereits sehr reines 3.4-Dibenzyloxy-anilin vom Schmp. 113-115°; durch Umkristallisieren aus Äthanol werden farblose Kristalle erhalten.
Schmp. 114-115° Ausbeute 2.7 g, 88 % d.Th.

Zur Darstellung von 3.4-Dibenzyloxy-anilin-hydrochlorid (XIII-Hydrochlorid) werden 17 g 3.4-Dibenzyloxy-anilin in etwas mehr als der erforderlichen Menge heißen Äthanols gelöst und dieser Lösung unter Umrühren 9 ml konz. HCl zugefügt. Beim Erkalten kristallisiert das Hydrochlorid in farblosen Nadeln aus.

Schmp. 205° Ausbeute 16 g, 84 % d.Th.

Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazon] (XIV)

5.1 g (0.033 Mol) 3.4-Dimethoxy-anilin werden in 20 ml Wasser und 15 ml konz. HCl gelöst und mit einer Lösung von 2.4 g Natriumnitrit in 5 ml Wasser bei -5° bis 0° diazotiert. Einer Lösung von 4.8 g (0.033 Mol) Methylacetessigsäure-äthylester in 30 ml Äthanol werden unter kräftigem Rühren bei 0° zunächst 12.5 ml 50-proz. Kalilauge, danach 70 ml Eiswasser und schließlich die eben bereitete Diazoniumsalz-Lösung zugefügt. Hierbei scheidet sich ein dunkelrotes Öl ab, das nach weiterem lstdg. Rühren zu einer halbfesten Masse erstarrt; man extrahiert mehrmals mit Äther, wäscht die vereinigten Ätherlösungen mit 5-proz. Natronlauge, dann mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibt Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazon] in Gestalt eines dunkelroten Öles, das bei längerem Aufbewahren teilweise kristallisiert. Rohausbeute 4.5 g, 51 % d.Th.

Die methanolische Lösung des Rohprodukts wird mit Tierkohle geklärt und nach dem Filtrieren eingeengt; beim Erkalten scheidet sich das Phenylhydrazon XIV nach Zusatz von Impfkristallen in hell orangeroten Prismen ab.

Schmp. 114.5-115° Ausbeute 2.5 g, 28 % d.Th.

$C_{13}H_{18}N_2O_4$ (266.29) Ber. C 58.63 H 6.81 N 10.52
Gef. C 58.58 H 6.94 N 10.43

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 235 (10300), 301 (9600) und 338 mμ (18000)

5.6-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (XV)

1.33 g (5 mMol) Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazon] (XIV) werden mit 2.5 ml konz. Schwefelsäure in 25 ml absol. Äthanol 6 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten gießt man den Kolbeninhalt in etwa 300 ml Eiswasser und extrahiert mehrmals mit Äther. Die vereinigten Ätherlösungen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleibende hellbraune Rückstand wiegt 0.85 g (68 % d.Th.). Durch Chromatographie dieses Rohproduktes an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. III) mit Benzol/Petroläther 1 : 1 und schließlich mit Benzol allein als Elutionsmittel wird 5.6-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester in farblosen Nadeln erhalten, die nach Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther bei 173-174° schmelzen.
Ausbeute 0.70 g, 56 % d.Th.

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.26) Ber. C 62.64 H 6.06 N 5.62
Gef. C 63.02 H 5.99 N 5.70

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (250) (3400) und 319 mμ (20500)

PERKIN und RUBENSTEIN (45) erhielten dagegen durch Cyclisierung des rohen Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazons] (XIV) ein Präparat, welches in gelben Prismen kristallisierte und einen Schmp. von 172° zeigte.

I-2 Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol nach der Indol-synthese von NENITZESCU

6-Nitro-piperonal-diacetat (XX)

(Abänderung einer Vorschrift von PARIJS (50))
19.5 g (0.1 Mol) 6-Nitro-piperonal (XIX), dargestellt nach BOGERT und ELDER (48), werden in 400 ml Chloroform und 75 ml Acetanhydrid gelöst. Hierzu gibt man einige Tropfen konz. Schwefelsäure und läßt die Reaktionslösung etwa 30 Minuten stehen. Nach zweimaligem Waschen mit Wasser und Trocknen mit $CaCl_2$ wird die gelbgrüne Lösung auf dem Wasserbad weitgehend eingeengt. Beim Erkalten scheidet sich 6-Nitro-piperonal-diacetat in grünlich-gelben Kristallen ab.
Schmp. 146-147° (Literatur-Schmp. 142°)
Ausbeute 27.5 g, 93% d.Th.

6-Nitro-3.4-dihydroxy-benzaldehyd (6-Nitro-protocatechualdehyd, XXI)

wird nach BEER et al. (30) durch Umsetzung von 6-Nitro-piperonal-diacetat (XX) mit Acetanhydrid und rauchender Salpetersäure erhalten.
Orangerote Kristalle, Schmp. 202-203°, Zers. Ausbeute 56 % d.Th.

6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyd (XXII)

18.3 g (0.1 Mol) 6-Nitro-3.4-dihydroxy-benzaldehyd (XXI) werden mit 28.0 g Benzylchlorid und 27.6 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 200 ml Dimethylformamid unter Rühren 2 Stdn. auf dem Wasserbad erhitzt. Beim Eingießen des Reaktionsgemisches in Eiswasser scheidet sich 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyd in Form eines braunen, flockigen Niederschlages ab. Durch Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äthanol/Essigester (4 : 1) wird der Aldehyd in schwach gelblichen Nädelchen erhalten, die sich am Licht bald über goldgelb nach braun verfärben.
Schmp. 138.5-139° Ausbeute 29.0 g, 80 % d.Th.

$C_{21}H_{17}NO_5$ (363.35) Ber. C 69.41 H 4.72 N 3.86
Gef. C 69.43 H 4.80 N 3.78

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 262.5 (19000), 310 (5600) und 335 mμ (5500)

6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrol (XXIII)

18.2 g (0.05 Mol) 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyd (XXII) werden in 1 l Äthanol und 200 ml Dioxan durch Erwärmen gelöst. Anschließend kühlt man die Lösung unter kräftigem Rühren rasch ab, versetzt die so erhaltene feinkristalline Suspension des Aldehyds mit 4 ml Nitromethan und läßt bei -12 bis -10° unter Rühren 7 g Kaliumhydroxyd, gelöst in 10 ml Wasser und 100 ml Äthanol, langsam zutropfen. Nach weiterem 2stdg. Rühren bei -5° werden bei -5 bis 0° 50 ml verd. Salzsäure (1 : 4) tropfenweise zugefügt; danach wird das Reaktionsgemisch in etwa 2 l Eiswasser gegossen. Der gelbe Niederschlag wird nach dem Trocknen zur Vervollständigung der Wasserabspaltung mit 20 g wasserfreiem Natriumacetat in 150 ml Acetanhydrid 10 Min. auf 120° erhitzt, das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten in Eiswasser gegossen und nach 2 Stdn. der Niederschlag des 6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrols abgesaugt. Das mit Wasser gründlich ausgewaschene, im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknete Rohprodukt ist für die weitere Verarbeitung rein genug.
Ausbeute 17.7 g, 88 % d.Th.
Eine Probe kristallisiert aus Essigester/Äthanol in gelben Nadeln vom Schmp. 162-163°.

$C_{22}H_{18}N_2O_6$ (406.38) Ber. C 65.02 H 4.46 N 6.89
Gef. C 65.03 H 4.70 N 7.07

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 243 (12900), 293 (17000) und (345) mμ (9900)

Modellversuch zur reduktiven Cyclisierung von o.ω-Dinitrostyrolen

6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrol (XXIV)

42.2 g (0.2 Mol) des nach C.A. FLETSCHER (47) gewonnenen 6-Nitroveratrumaldehyds (XVII) werden entsprechend der oben angegebenen Vorschrift zur Darstellung von 6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrol (vgl. S. 57) mit Nitromethan in Methanol als Lösungsmittel kondensiert. Das hierbei entstehende 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxystyrol ist für die folgende Reduktion rein genug.

Schmp. 167-170° Ausbeute 40.0 g, 79 % d.Th.

HUEBNER und Mitarbb. (29), welche die Addition des Nitromethans anstatt in der Kälte bei +15° vornahmen, erhielten 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrol in 63%iger Ausbeute.

5.6-Dimethoxy-indol (XXV)

25.5 g (ca. 0.1 Mol) rohes 6.ω-Dinitro-3.4-dimethoxy-styrol (XXIV) werden zusammen mit 100 g Eisenpulver in 400 ml Äthanol und 400 ml Eisessig 20 Min. lang unter kräftigem Rühren in einem Wasserbad von 90° erhitzt. Das heiße Reaktionsgemisch wird anschließend durch eine große Nutsche filtriert und der Filterrückstand mit warmem Äthanol ausgewaschen. Das dunkle Filtrat wird in Eiswasser gegossen; die Ausflockung des hierbei entstehenden grünlich-grauen Niederschlags kann durch Rühren und Zusatz von Kochsalz beschleunigt werden. Nach Absaugen und Waschen mit Wasser wird das rohe 5.6-Dimethoxy-indol im Vakuum über $CaCl_2$ getrocknet. Zur Reinigung wird die Substanz in Benzol gelöst und auf eine Säule von neutralem Aluminiumoxyd (Akt. III) gebracht. Durch Elution mit Benzol/Petroläther (3 : 1) und schließlich mit Benzol allein erhält man das Indol bereits in sehr reiner Form. Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther ergibt farblose Kristalle vom Schmp. 151-152°. Ausbeute 10.5 g, 58% d.Th.

5.6-Dibenzyloxy-indol (IV)

10 g (0.025 Mol) 6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrol (XXIII) werden nach der für die Darstellung des 5.6-Dimethoxy-indols ausgearbeiteten Vorschrift mit Eisenpulver in Äthanol/Eisessig reduktiv cyclisiert. Die Reinigung des rohen 5.6-Dibenzyloxy-indols erfolgt ebenfalls, wie dort beschrieben, durch Chromatographie an Al_2O_3. Aus Benzol/Petroläther kristallisiert die Verbindung in farblosen Nadeln vom Schmp. 115-115.5°.
Ausbeute 4.8 g, 58 % d.Th.

$C_{22}H_{19}NO_2$ (329.38) Ber. C 80.22 H 5.81 N 4.25
Gef. C 80.15 H 5.89 N 4.34

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (265) (5530), 273 (5690) und 296 (mμ (8120)

I-3 Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von REISSERT

6-Nitro-3.4-dihydroxy-toluol (XXVII)

entsteht bei der Nitrierung von Homobrenzcatechin (XXVI) mit Natriumnitrit und 20-proz. Schwefelsäure nach COUSIN (54).
Schwefelgelbe Nädelchen, Schmp. 182-183°, Zers.
Ausbeute 75 % d.Th.

6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-toluol (XXVIII)

Die Benzylierung von 6-Nitro-3.4-dihydroxy-toluol kann gegenüber einer Vorschrift von BURTON et al. (55) durch Verwendung von Dimethylformamid und Kaliumcarbonat an Stelle von Äthanol und 50-proz. Kalilauge verbessert werden:
16.9 g (0.1 Mol) 6-Nitro-3.4-dihydroxy-toluol (XXVII) werden mit 27.8 g Benzylchlorid und 27.6 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 150 ml Dimethylformamid 2.5 Stdn. unter Rühren auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in etwa 2 l Eiswasser gegossen und durch Zusatz von Kochsalz 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-toluol als gelbbrauner, gut filtrierbarer Niederschlag ausgefällt. Die mit Wasser gründlich gewa-

schene rohe Verbindung wird getrocknet und anschließend aus Äthanol mit Hilfe von Tierkohle umkristallisiert.
Schwach gelbliche Nädelchen, Schmp. 102-103° (Literatur-Schmp. 98-100°) Ausbeute 30.0 g, 86 % d.Th. (Literatur-Ausbeute 64 % d.Th.)

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349.37) Ber. C 72.19 H 5.48 N 4.01
Gef. C 72.32 H 5.65 N 3.87

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 242.5 (10100), 295 (5460) und 338 mμ (6280)

6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylester (XXIX), Kaliumsalz

Einer Lösung von 4.7 g (0.12 Grammatom) Kalium in 25 ml absol. Äthanol und 150 ml absol. Äther werden 21 g (0.06 Mol) 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-toluol (XXVIII) und 18 g (0.123 Mol) Oxalsäurediäthylester, gelöst in 150 ml absol. Toluol, unter Rühren und Eiskühlung langsam zugetropft. Dabei soll die Reaktionstemperatur 8° nicht überschreiten. Nach dreitägigem Aufbewahren des Reaktionsgemisches unter Feuchtigkeitsausschluß bei Zimmertemperatur wird das tief violette Kaliumsalz des 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters abgesaugt und zur Entfernung von Ausgangsmaterial mehrmals gründlich mit Äther gewaschen.
Rohausbeute 28 g, 96 % d.Th.

6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure (XXX)

24 g (ca. 0.05 Mol) rohes Kaliumsalz des 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters (XXIX) werden in 300 ml Äthanol und 100 ml 2n-NaOH suspendiert und 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Durch Ansäuern mit verd. HCl wird anschließend 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure in Freiheit gesetzt; Zusatz von Wasser vervollständigt die Fällung. Der gelbe Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man die Säure in gelben Kristallen vom Schmp. 153-154°.
Ausbeute 16.5 g, 78 % d.Th.

$C_{23}H_{19}NO_7$ (421.39) Ber. C 65.55 H 4.54 N 3.32
Gef. C 65.83 H 4.60 N 3.45

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 244 (11000), 288 (10200) und (340) mμ (6050)

5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI)

42.1 g (0.1 Mol) 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure (XXX) und 150 g Eisenpulver werden in einem Gemisch von 750 ml Äthanol und 750 ml Eisessig unter Rühren auf 90° erhitzt und 20 Min. bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert und das dunkel rotbraune Filtrat in 2.5 l 2-proz. Natriumdisulfit-Lösung gegossen, wobei 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) als grauer Niederschlag ausfällt. Zur Reinigung wird die getrocknete, rohe Säure mehrmals mit Benzol ausgekocht und anschließend aus Essigester/Petroläther umkristallisiert.
Farblose Kristalle, Schmp. 196.5-197.5°, Zers.
Ausbeute 26.5 g, 71 % d.Th.

$C_{23}H_{19}NO_4$ (373.39) Ber. C 73.98 H 5.13 N 3.75
Gef. C 73.92 H 5.16 N 3.74

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 210 (44300) und 315 mμ (20400)

N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXII)

1.12 g (3 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI) werden in 20 ml Acetanhydrid 1.5 Stdn. unter Durchleiten von Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Danach wird das überschüssige Acetanhydrid durch Abdestillieren im Vakuum bei 50-60° möglichst weitgehend entfernt. Beim Anreiben des hinterbleibenden Öls mit Äthanol erhält man eine schwach bräunliche Kristallmasse, welche überwiegend aus dem Anhydrid der N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) besteht. Durch einstündiges Kochen in wässrigem Aceton (Aceton/Wasser 2 : 1) wird das Anhydrid zerlegt und anschließend durch Verdünnen mit Wasser N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) ausge-

gefällt. Die Säure wird aus Benzol in farblosen Kristallen erhalten.

Schmp. 150-151°, Zers. Ausbeute 0.77 g, 62 % d.Th.

$C_{25}H_{21}NO_5$ (415.43) Ber. C 72.27 H 5.10 N 3.37
Gef. C 72.48 H 5.20 N 3.52

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 266 (17400) und 307 mμ (16500)

N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indol (XXXIII)

415 mg (1 mMol) N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXII) werden im Hochvakuum (0.03 Torr) 5 Min. lang auf 160-170° erhitzt, wobei sich die Verbindung unter Gasentwicklung und Braunfärbung zersetzt. Das Reaktionsprodukt wird nach dem Erkalten in Benzol aufgenommen und an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert. Die bei der Elution mit Benzol vorauswandernde, grün gefärbte Fraktion wird aufgefangen und vom Lösungsmittel befreit; das hinterbleibende Öl erstarrt beim Anreiben mit Äthanol. Durch Aufkochen mit einer hinreichenden Menge Alkohol gelingt es, N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indol in Lösung zu bringen und von der ungelöst bleibenden, grünen Verunreinigung abzutrennen. Aus der alkoholischen Lösung scheidet sich das Indol beim Einengen in nahezu farblosen Kristallen ab.

Schmp. 104-106° Ausbeute 246 mg, 66 % d.Th.
Eine für die Analyse rechromatographierte und aus Petroläther umkristallisierte Probe schmolz bei 105-106°.

$C_{24}H_{21}NO_3$ (371.42) Ber. C 77.61 H 5.70 N 3.77
Gef. C 77.80 H 5.87 N 3.73

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 256 (27600), (295) (6650) und (308) mμ (4600)

5.6-Dibenzyloxy-indol (IV)

1.) durch Decarboxylierung von 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2):

a) 3.7 g (0.01 Mol) 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI) werden in wenig Chinaldin gelöst und mit etwas Kupferbronze auf

245-250° (Badtemperatur) erhitzt; nach ungefähr 20 Min. ist die anfangs heftige Gasentwicklung beendet; der Kolbeninhalt wird nach dem Erkalten in Äther aufgenommen, die Ätherlösung filtriert und zur Entfernung des Chinaldins mehrmals mit verd. Salzsäure und Wasser ausgeschüttelt. Das nach dem Entfernen des Äthers hinterbleibende, rohe 5.6-Dibenzyloxy-indol wird, wie auf S.58 für das 5.6-Dimethoxy-indol beschrieben, durch Chromatographie gereinigt.
Schmp. 115-115.5° Ausbeute 2.1 g, 63 % d.Th.

b) 18.5 g (0.05 Mol) 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI) werden im Hochvakuum (0.05 Torr) bei 215-225° decarboxyliert. Nach Beendigung der Gasentwicklung (ca. 10 Min.) wird das dunkelbraune Reaktionsprodukt in Benzol aufgenommen und an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) chromatographiert. Man erhält auf diese Weise reines 5.6-Dibenzyloxy-indol vom Schmp. 114.5-115.5°. Ausbeute 11.6 g, 70 % d.Th.

2.) durch Desacetylierung von N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indol:

185 mg (0.5 mMol) N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indol (XXXIII) werden in 50 ml Äthanol und 25 ml 4n-NaOH suspendiert und 2 Stdn. auf der Maschine geschüttelt. Anschließend erhitzt man das Reaktionsgemisch kurze Zeit auf dem Wasserbad, wobei noch ungelöstes Material in Lösung geht. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt und das gebildete 5.6-Dibenzyloxy-indol durch Zusatz von Kochsalz ausgeflockt. Das Rohprodukt wird aus Benzol/Petroläther umkristallisiert.
Schmp. 114-115° Ausbeute 135 mg, 82 % d.Th.

5.6-Dihydroxy-indol (XXXIV)

329 mg (1 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) werden in 25 ml Äthanol bei 20° in Gegenwart von Palladium hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum unter Stickstoff zur Trockene gebracht. Das hinterbleibende, schwach rötliche 5.6-Dihydroxy-indol wird aus Benzol/Petroläther in farblosen

Kristallen erhalten, die bei 139-140° unter Zersetzung schmelzen.
Ausbeute 115 mg, 77 % d.Th.

BEER und Mitarbb. stellten 5.6-Dihydroxy-indol in 46%iger Ausbeute durch Desacetylierung von 5.6-Diacetoxy-indol dar (30).

5.6-Diacetoxy-indol (XXXV)

75 mg (0.5 mMol) 5.6-Dihydroxy-indol (XXXIV) werden mit je 1 ml Acetanhydrid und Pyridin versetzt und 12 Stdn. unter Stickstoff bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch mit etwa 50 ml Eiswasser verdünnt und mit Äther extrahiert; der Ätherextrakt wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das als öliger Rückstand hinterbleibende 5.6-Diacetoxy-indol wird in wenig Benzol aufgenommen; nach vorsichtigem Zufügen von Petroläther scheidet sich die Verbindung als kristalliner Niederschlag ab.
Farblose Prismen, Schmp. 135-136°
Ausbeute 76 mg, 65% d.Th.

BEER und Mitarbb. gewannen 5.6-Diacetoxy-indol durch reduktive Cyclisierung von 6.ω-Dinitro-3.4-diacetoxy-styrol und geben für ihr Präparat einen Schmp. von 134-136° an (30).

II. Synthese des 4.5-Dibenzyloxy-indols

II-1 Versuch zur Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol und Darstellung von 4-Benzyloxy-5-methoxy-indol nach der Indolsynthese von NENITZESCU

6-Nitro-o-vanillin-benzolsulfonat (XLI)

wird nach RIED und SCHILLER (56) durch Nitrierung von o-Vanillin-benzolsulfonat (XL) mit rauchender Salpetersäure bei 5-10° dargestellt. Zur Reinigung wird die Verbindung statt aus Methanol besser aus Monomethylglykol umkristallisiert.
Blaßgelbe Nadeln, Schmp. 153-154° Ausbeute 72 % d.Th.

RIED und SCHILLER geben für ihr Präparat einen Schmp. von 145° an.

6-Nitro-o-vanillin (XLII)

Die alkalische Verseifung von 6-Nitro-o-vanillin-benzolsulfonat (XLI) in Äthanol nach RIED und SCHILLER (56) lieferte 6-Nitro-o-vanillin in wesentlich geringerer Ausbeute (50 % d.Th.) als von den Autoren angegeben (82 % d.Th.). Durch die Verwendung von Monomethylglykol an Stelle von Äthanol, in dem sich das Benzolsulfonat XLI verhältnismäßig schlecht löst, konnte dagegen die Ausbeute auf 72 % d.Th. erhöht werden: 47 g (0.14 Mol) 6-Nitro-o-vanillin-benzolsulfonat (XLI) werden in 200 ml Monomethylglykol durch Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst. Unter kräftigem Rühren fügt man der heißen Lösung 20 g KOH, gelöst in 25 ml Wasser und 75 ml Monomethylglykol, auf einmal zu und erhitzt das Reaktionsgemisch 30 Min. unter Rühren. Nach dem Erkalten wird das ausgefallene Kaliumsalz des 6-Nitro-o-vanillins abgesaugt und mit wenig Äthanol gewaschen. Das Salz, welches durch mitgefälltes benzolsulfonsaures Kalium verunreinigt sein kann, wird in etwa 250 ml Wasser in der Siedehitze gelöst und die Lösung mit halbkonz. HCl angesäuert. Hierbei fällt 6-Nitro-o-vanillin in gelben Nädelchen aus, die nach dem Erkalten abgesaugt und mit wenig

Wasser gewaschen werden.
Schmp. 103-104° Ausbeute 20 g, 72 % d.Th.

6-Nitro-2-benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (XLIV)

6-Nitro-o-vanillin (XLII) wird nach der auf S. 56 für die Darstellung des 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyds angegebenen Vorschrift benzyliert. Aus 45 g (0.225 Mol) 6-Nitro-o-vanillin werden 58 g (90 % d.Th.) reiner 6-Nitro-2-benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd erhalten.
Schwach gelbliche Kristalle (aus Äthanol), Schmp. 109-110°

$C_{15}H_{13}NO_5$ (287.26) Ber. C 62.71 H 4.56 N 4.88
Gef. C 62.95 H 4.80 N 5.08

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 323.5 mμ (7150)

6.ω-Dinitro-2-benzyloxy-3-methoxy-styrol (XLV)

6-Nitro-2-benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (XLIV) wird, entsprechend der auf S. 57 wiedergegebenen Vorschrift zur Darstellung von 6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrol, mit Nitromethan kondensiert. Aus 57.5 g (0.2 Mol) 6-Nitro-2-benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd werden 64 g (97 % d.Th.) rohes 6.ω-Dinitro-2-benzyloxy-3-methoxy-styrol erhalten, welches für die Weiterverarbeitung rein genug ist. Die Verbindung kristallisiert aus Essigester in gelben Nadeln, die sich am Licht orangerot färben. Schmp. 122-123°

$C_{16}H_{14}N_2O_6$ (330.29) Ber. C 58.18 H 4.27 N 8.48
Gef. C 58.48 H 4.34 N 8.46

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 275 mμ (14200)

4-Benzyloxy-5-methoxy-indol (XLVI)

66 g (ca. 0.2 Mol) rohes 6.ω-Dinitro-2-benzyloxy-3-methoxy-styrol (XLV) werden nach der für die Darstellung von 5.6-Dimethoxy-indol ausgearbeiteten Vorschrift (vgl. S. 58) mit Eisenpulver in Äthanol/Eisessig reduziert. Die Reinigung des 4-Benzyloxy-5-methoxy-indols erfolgt durch zweimalige Chro-

matographie an neutralem Aluminiumoxyd (Akt. III) und anschließendes wiederholtes Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther.

Farblose Kristalle, Schmp. 84-85° Ausbeute 33 g, 65 % d.Th.

$C_{16}H_{15}NO_2$ (253.29) Ber. C 75.86 H 5.97 N 5.53
Gef. C 75.83 H 5.89 N 5.84

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 214 (38800), 270 (7600) und 296 mμ (4820)

II-2 Darstellung von 4.5-Dibenzyloxy-indol nach der Indolsynthese von REISSERT

2-Hydroxy-3-methoxy-toluol (XLVII)

a) (Abänderung einer Vorschrift von LOCK (79))
122 g (0.8 Mol) o-Vanillin (XXXIX) und 155 g KOH werden in 1 l Triäthylenglykol mit 100 ml 92-proz. Hydrazin-hydrat 1 Std. am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das vorhandene Wasser abdestilliert und das Reaktionsgemisch weitere 4 Stdn. am Rückfluß bei 190-195° gehalten. Nach dem Erkalten gießt man den Kolbeninhalt in 400 ml Eiswasser und säuert mit 600 ml halbkonz. Salzsäure an. Das entstandene 2-Hydroxy-3-methoxy-toluol wird mehrmals mit Äther extrahiert; die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch fraktionierte Destillation des rötlichen, öligen Rückstands im Vakuum erhält man 2-Hydroxy-3-methoxy-toluol als farbloses Öl, welches bald kristallin erstarrt.
Schmp. 40-42°, $Kp._{15}$ 98-100° Ausbeute 97 g, 88 % d.Th.

b) 15 g (0.1 Mol) o-Vanillin (XXXIX) werden in 125 ml Äthanol bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von Palladium hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert; das Filtrat hinterläßt beim Eindampfen ein nahezu farbloses Öl, welches bei der anschließenden Vakuumdestillation 12.5 g (90 % d.Th.) 2-Hydroxy-3-methoxy-toluol vom Schmp. 40-42° liefert.

2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (XLVIII)

27.6 g (0.2 Mol) 2-Hydroxy-3-methoxy-toluol (XLVII) werden mit 31 ml Benzolsulfochlorid und 90 ml 15-proz. NaOH 3 Stdn. geschüttelt. Danach wird das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und das abgeschiedene Öl mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das hinterbleibende, schwach gelbliche Öl liefert bei der fraktionierten Destillation 2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol in farblosen Kristallen.

Schmp. 57-58°, Kp.$_2$ 186-188° Ausbeute 38.0 g, 69% d.Th.

$C_{14}H_{14}O_4S$ (278.32) Ber. C 60.41 H 5.07 S 11.52
Gef. C 60.51 H 5.32 S 11.43

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 216 (18700), (267) (2340), 273 (2540) und (278) mμ (2050)

6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL)

22.2 g (0.08 Mol) 2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (XLVIII) werden in 50 ml Acetanhydrid gelöst und auf 10° abgekühlt. Dieser Lösung wird ein Gemisch von 4 ml Acetanhydrid und 4 ml rauchender Salpetersäure (d=1.52) unter Rühren langsam zugetropft, wobei die Temperatur 10° nicht überschreiten soll. Nach Zugabe des Nitriergemisches rührt man den Reaktionsansatz noch weitere 3 Stdn. bei Zimmertemperatur; anschließend wird der Kolbeninhalt in Eiswasser gegossen. Das hierbei ausfallende, gelbe Öl erstarrt bald zu einer festen Masse, welche sich aus 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol und unverändertem 2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol zusammensetzt. Da beim Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther die Nitro-Verbindung zuerst abgeschieden wird, gelingt es, durch wiederholte fraktionierte Kristallisation aus diesem Lösungsmittelgemisch reines 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol zu erhalten. Kleinere Substanzmengen lassen sich durch Chromatographie an einer genügend langen Kieselgel-Säule trennen.

6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol bildet hellgelbe Nadeln vom Schmp. 125-126°
Ausbeute 15.4 g, 60 % d.Th.

$C_{14}H_{13}NO_6S$ (323.32) Ber. C 52.00 H 4.05 N 4.33
Gef. C 51.93 H 4.06 N 4.31

UV-Spektrum (inÄtanol):
λ_{max} (ε): (220) (18800), (267) (5200), 274 (6180) und 292-293 mμ (7050)

6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L)

a) 9.7 g (0.03 Mol) 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL) werden in 150 ml Äthanol am Rückfluß erhitzt. In die siedende Lösung läßt man unter Rühren 4.2 g KOH, gelöst in 20 ml 50-proz. Äthanol, rasch einfließen und erhitzt das rote Reaktionsgemisch 30 Min. am Rückfluß. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit Wasser verdünnt und durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther das als Nebenprodukt entstandene 6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluol abgetrennt; aus den Ätherextrakten lassen sich 1.25 g (20 % d.Th.) dieser Verbindung gewinnen. Die wässrige Phase wird mit konz. HCl angesäuert und das hierbei abgeschiedene 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels hinterbleibt 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol als gelber, kristalliner Rückstand, welcher aus Benzol/Petroläther umkristallisiert wird.
Schmp. 118-119° Ausbeute 3.9 g, 70 % d.Th.

b) 6.5 g (0.02 Mol) 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL) werden entsprechend der unter a) angegebenen Vorschrift verseift, wobei Methanol an Stelle von Äthanol als Lösungsmittel verwendet wird. Auf diese Weise erhält man neben 0.5 g (12 % d.Th.) 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol 2.8 g (76 % d.Th.) 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol vom Schmp. 118-119°.

$C_8H_9NO_4$ (183.16) Ber. C 52.46 H 4.95 N 7.65
Gef. C 52.46 H 4.89 N 7.93

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (213) (10100), 247 (8200), 299 (4960) und (335) mμ (4080)

6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluol (LI)

entsteht als Nebenprodukt der Verseifung von 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL) mit KOH in Äthanol. Die Verbindung kristallisiert aus Benzol/Petroläther in blaßgelben Nadeln vom Schmp. 56.5-57.5° Ausbeute 20 % d.Th.

$C_{10}H_{13}NO_4$ (211.21) Ber. C 56.86 H 6.20 N 6.63
Gef. C 56.89 H 5.99 N 6.94

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 239 (7120) und 300 mμ (6470)

6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol (LII)

1.) aus 6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol:

6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol entsteht als Nebenprodukt der Verseifung von 6-Nitro-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL) mit KOH in Methanol und wird durch Ausäthern der mit Wasser verdünnten alkalischen Reaktionslösung isoliert. Die Verbindung kristallisiert aus niedrigsiedendem Petroläther in blaßgelben Nädelchen.
Schmp. 46-47° Ausbeute 12 % d.Th.

2.) aus 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol:

a) Eine Lösung von 916 mg (5 mMol) 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L) in 25 ml absol. Äther wird mit ätherischer Diazomethan-Lösung im Überschuß versetzt und 24 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Das überschüssige Diazomethan wird anschließend durch Zusatz von Eisessig zerstört, die Ätherlösung mit 2n-NaOH, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Abdestillieren des

Äthers zurückbleibende rohe 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol wird durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) unter Verwendung von Benzol/Petroläther (1 : 1) als Elutionsmittel gereinigt. Umkristallisieren aus Petroläther (30-40°) ergibt blaßgelbe Nädelchen vom Schmp. 46-47°. Ausbeute 238 mg, 24 % d.Th.

b) Einem Gemisch von 2.74 g (15 mMol) 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L) und 3.8 g Dimethylsulfat werden unter Rühren 7.5 ml 4n-NaOH zugetropft, wobei Erwärmung eintritt; die anfänglich rote Farbe des Reaktionsansatzes wechselt nach einiger Zeit über orange nach hellgelb. Sobald die wässrige Lösung nicht mehr alkalisch reagiert, gibt man noch etwas Lauge hinzu und erhitzt das Gemisch zur Vervollständigung der Reaktion und zur Zerstörung des überschüssigen Dimethylsulfats 15 Min. auf dem Wasserbad. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt mit Wasser verdünnt und das gebildete 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol ausgeäthert. Die nach Abdestillieren des Äthers als gelbes Öl anfallende Verbindung wird, wie oben beschrieben, durch Chromatographie und Umkristallisieren aus Petroläther gereinigt.
Schmp. 46-47° Ausbeute 2.75 g, 93 % d.Th.

MAJIMA und OKAZAKI (60), welche 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol aus 6-Nitro-5-amino-2.3-dimethoxy-toluol darstellten, geben für ihr Präparat einen Schmp. von 45-46° an.

6-Nitro-2.3-dimethoxy-benzoesäure (LIII)

wird nach CAIN und SIMONSEN (59) dargestellt durch Erhitzen einer Suspension von 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol (LII) in verd. Na_2CO_3-Lösung mit 5-proz. $KMnO_4$.
Schmp. 184-185° Ausbeute 62 % d.Th.

6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol (LIV)

1.) aus 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol:

3.66 g (0.02 Mol) 6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L) werden in 40 ml frisch destillierter 48-proz. Bromwasserstoff-

säure 3.5 Stdn. unter Durchleiten von Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten werden die ausgefallenen, grünlich-gelben Kristalle des 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluols abgesaugt, mit wenig Wasser gewaschen und getrocknet. Zur Reinigung wird die Verbindung in heißem Benzol gelöst, die benzolische Lösung filtriert und vorsichtig mit Petroläther versetzt. Beim Erkalten scheidet sich 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol in gelben Kristallen vom Schmp. 177-178° ab. Ausbeute 2.53 g, 75 % d.Th.

2.) aus 6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluol:

1.06 g (5 mMol) 6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluol (LI) werden, wie eben beschrieben, durch Erhitzen mit Bromwasserstoffsäure entalkyliert, wobei man 0.60 g (71 % d.Th.) reines 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol vom Schmp. 177-178° erhält.

$C_7H_7NO_4$ (169.13) Ber. C 49.71 H 4.17 N 8.28
Gef. C 49.84 H 3.97 N 8.21

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (213) (9800), 249 (7100), 300 (5000) und (340) mμ (4680)

6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluol (LV)

2.46 g (14.5 mMol) 6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol (LIV) werden nach der für die Darstellung von 6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-toluol angegebenen Vorschrift (vgl. S. 59) mit Benzylchlorid in Dimethylformamid benzyliert. Zur Reinigung wird das entstandene 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluol aus Äthanol umkristallisiert und dabei in nahezu farblosen Nädelchen erhalten. Schmp. 98-99° Ausbeute 4.30 g, 85 % d.Th.

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349.37) Ber. C 72.19 H 5.48 N 4.01
Gef. C 72.22 H 5.38 N 4.24

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 240 (8600) und 299 mμ (7060)

6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylester (LVI), Kaliumsalz

Einer Lösung von 0.94 g Kalium in 5 ml absol. Äthanol und 80 ml absol. Äther werden 4.20 g (12 mMol) 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluol (LV) und 3.65 g Oxalsäurediäthylester, gelöst in 80 ml absol. Toluol, unter Rühren und Eiskühlung langsam zugetropft, wobei die Reaktionstemperatur 8° nicht überschreiten soll. Danach wird der Ansatz über Nacht bei 10° und anschließend 3.5 Tage bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Der rotbraune Niederschlag des Kaliumsalzes des 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäureäthylesters wird abgesaugt, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Zur Entfernung löslicher Verunreinigungen wird das fein pulverisierte Salz in Äther suspendiert und 15 Min. geschüttelt; dieser Vorgang wird nach Abdekantieren des Äthers wiederholt. Die Verbindung ist danach genügend rein für die folgenden Umsetzungen.
Rohausbeute 5.70 g, praktisch quantitativ.

6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure (LVII)

1.22 g (ca. 2.5 mMol) rohes Kaliumsalz des 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters (LVI) werden in 40 ml Äthanol und 10 ml 2n-NaOH suspendiert und 2 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Zur Entfernung des hierbei überwiegend entstehenden 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluols (LV) verdünnt man den Reaktionsansatz mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Äther. Durch Ansäuern der wässrigen Phase mit verd. HCl wird anschließend 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure in Freiheit gesetzt. Die Verbindung bildet aus Benzol schwach gelbbraune, nadelförmige Kristalle vom Schmp. 122-123° Ausbeute 0.34 g, 32 % d.Th.

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (235) (9850) und 308 mμ (7370)

4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LVIII)

4.0 g (ca. 8 mMol) rohes Kaliumsalz des 6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters (LVI) und 16 g Eisenpulver werden in 80 ml Äthanol und 80 ml Eisessig unter Rühren auf 90° erhitzt und während 20 Min. bei dieser Temperatur belassen. Das Reaktionsgemisch wird anschließend heiß filtriert, der Filterrückstand mit etwas warmem Äthanol ausgewaschen und das Filtrat in Wasser eingerührt. Der hierbei als dunkler, amorpher Niederschlag ausfallende 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester wird durch Chromatographie an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) unter Verwendung von Benzol/Petroläther (4 : 1) als Elutionsmittel gereinigt.
Ausbeute 2.5 g, 76 % d.Th.
Aus Benzol/Petroläther kristallisiert der Ester in farblosen Nädelchen vom Schmp. 89-90°. Eine andere Modifikation der Verbindung schmilzt bei 96-98°. Die IR-Spektren der in festem Zustand gemessenen Substanzen zeigen geringfügige, durch die unterschiedliche Kristallstruktur bedingte Abweichungen; in Chloroform gelöst, liefern beide Formen erwartungsgemäß identische Spektren.

$C_{25}H_{23}NO_4$ (401.44) Ber. C 74.79 H 5.78 N 3.49
Gef. C 74.84 H 5.98 N 3.77

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (209) (37800), 234.5 (26600), 296 (24300) und (320) mμ (5500)

4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LIX)

2.0 g (5 mMol) 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LVIII), gelöst in 40 ml Äthanol, werden mit 40 ml 30-proz. Kalilauge 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit 2n-HCl neutralisiert. Die hierbei ausgefällte 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) bildet aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 143-144°. Ausbeute 1.7 g, 92 % d.Th.

$C_{23}H_{19}NO_4$ (373.39) Ber. C 73.98 H 5.13 N 3.75
Gef. C 74.24 H 5.28 N 3.71

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 232 (27700), 294 (22600) und (320) mμ (5250)

4.5-Dibenzyloxy-indol (LX)

373 mg (1 mMol) 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LIX) werden in 10 ml frisch destilliertem Chinaldin bei Gegenwart von etwas Kupferbronze 50 Min. lang unter Stickstoff auf 245-250° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wird das schwarzbraune Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, die Ätherlösung filtriert und das Chinaldin durch wiederholtes Ausschütteln mit verd. HCl entfernt. Beim Eindampfen der mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung und Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung hinterbleibt ein dunkler, harziger Rückstand, welcher in Benzol gelöst und an neutralem Al_2O_3 (Akt. III) mit Benzol/Petroläther (4 :1) chromatographiert wird. Nach einer vorauswandernden dunklen Verunreinigung lassen sich aus dem Eluat 47 mg 4.5-Dibenzyloxy-indol in Form schwach bräunlicher Kristalle isolieren, die durch Rechromatographie und Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther farblos erhalten werden.
Schmp. 102-103° Ausbeute 40 mg, 12 % d.Th.

$C_{22}H_{19}NO_2$ (329.38) Ber. C 80.22 H 5.81 N 4.25
Gef. C 80.25 H 5.87 N 4.43

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 210 (46400), (265) (7870), 268 (7940), (285) (4900) und 295 mμ (4540)

Weitere Versuche zur Decarboxylierung der 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)

Ansätze von jeweils 187 mg (0.5 mMol) 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LIX); Reinigung der Reaktionsprodukte durch Chromatographie an Al_2O_3 (Akt. III, neutral).

a) Thermische Zersetzung in Chinolin in Gegenwart von Kupferbronze, 30 Min. Rückfluß unter N_2; Ausbeute an 4.5-Dibenzyloxy-indol (LX): 16 mg, 10 % d.Th.

b) Thermische Zersetzung in Chinolin in Gegenwart von Kupferbronze, 2.5 Stdn. Rückfluß unter N_2; Ausbeute an LX: -

c) Thermische Zersetzung in Dimethylanilin in Gegenwart von Kupferbronze, 4 Stdn. Rückfluß unter N_2; Ausbeute an LX: Spuren

d) Thermische Zersetzung in Diphenyläther, 2 Stdn. unter N_2 bei 250° (Badtemperatur); Ausbeute an LX: Spuren

e) Trockenes Erhitzen im Hochvakuum bei 250°, 10 Min.; Ausbeute an LX: 10 mg, 6 % d. Th.

f) Trockenes Erhitzen im Hochvakuum bei 220° in Gegenwart von Glaspulver, 10 Min.; Ausbeute an LX: 13 mg, 8 % d.Th.

g) Trockenes Erhitzen im Hochvakuum bei 220° in Gegenwart von Kupferbronze, 10 Min.; Ausbeute an LX: 13 mg, 8 % d.Th.

h) Thermische Zersetzung in Propionsäure, 12 Stdn. Rückfluß unter N_2; Ausbeute an LX: -

N-Acetyl-4.5-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LXI)

Die Acetylierung der 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LIX) erfolgt nach der für die Acetylierung der isomeren 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) ausgearbeiteten Vorschrift (vgl. S. 61) Aus 560 mg (1.5 mMol) 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) werden 410 mg (66 % d.Th.) reine N-Acetyl-4.5-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) erhalten.
Farblose Kristalle (aus Benzol/Petroläther), Schmp. 152-153°

$C_{25}H_{21}NO_5$ (415.43) Ber. C 72.27 H 5.10 N 3.37
Gef. C 72.24 H 5.18 N 3.37

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 247 (14400), 290 (15500) und 327 mμ (5700)

6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure-äthylester (LXII), Kaliumsalz

Einer Lösung von 1.55 g Kalium in 7 ml absol. Äthanol und 30 ml absol. Äther werden 3.94 g (0.02 Mol) 6-Nitro-2.3-dimethoxy-toluol (LII) und 6.14 g Oxalsäurediäthylester, gelöst in 30 ml absol. Toluol, unter Rühren und Eiskühlung langsam zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird anschließend 4 Stdn. bei 10°, dann 3 Tage bei Raumtemperatur, unter Feuchtigkeitsausschluß aufbewahrt. Danach wird das rotbraune Kaliumsalz des 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters abgesaugt, mit Äther gründlich ausgewaschen und an der Luft getrocknet.
Rohausbeute 6.7 g, quantitativ.

6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure (LXIII)

3.35 g (ca. 10 mMol) rohes Kaliumsalz des 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters (LXII) werden in 70 ml Wasser und 10 ml 2n-NaOH aufgenommen und mit 50 ml Äther 1 Std. geschüttelt. Nach dem Abtrennen der Ätherschicht wird die wässrige Phase nochmals mit der gleichen Menge Äther extrahiert. Beim Neutralisieren der wässrigen Lösung mit konz. HCl scheidet sich 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure als braunes Öl ab; dieses wird in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers verbleibende braune Rückstand wird aus Benzol umkristallisiert, wobei man das Brenztraubensäure-Derivat in Form gelbbrauner Nädelchen erhält.
Schmp. 136-137°, Zers. Ausbeute 1.78 g, 66 % d.Th.

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (233) (7820) und 308 mμ (7170)

4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LXIV)

3.35 g (ca. 0.01 Mol) rohes Kaliumsalz des 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure-äthylesters (LXII) werden mit 10 g

Eisenpulver in 40 ml Äthanol und 40 ml Eisessig unter Rühren auf 90° erhitzt. Nach 20 Min. wird der Reaktionsansatz analog der für die Darstellung des 4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylesters angegebenen Vorschrift (vgl. S. 74) aufgearbeitet. 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester bildet aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 128-129° Ausbeute 1.50 g, 60 % d.Th.

$C_{13}H_{15}NO_4$ (249.26) Ber. C 62.64 H 6.07 N 5.62
Gef. C 62.66 H 6.24 N 5.62

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 208 (21700), 233 (23800), 295 (22350) und 320 mμ (4630)

4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) (LXV)

1.) aus 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure:

1.08 g (4 mMol) 6-Nitro-2.3-dimethoxy-phenylbrenztraubensäure (LXIII) werden nach der für die Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) angegebenen Vorschrift (vgl. S. 61) reduktiv cyclisiert. Zur Reinigung wird die rohe 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) mit 4n-NaOH digeriert, wobei sie als Natriumsalz in Lösung geht. Man filtriert von einigen ungelöst bleibenden, rotbraunen Flocken ab und säuert das nahezu farblose Filtrat mit konz. HCl vorsichtig an. Die hierdurch ausgefällte Indolcarbonsäure wird abgesaugt und nach dem Trocknen bei 160-180° im Hochvakuum sublimiert; aus Essigester/Petroläther werden farblose Kristalle erhalten, die im geschlossenen Röhrchen bei 250-251° (vorgeheiztes Bad) unter Zersetzung schmelzen.
Ausbeute 0.54 g, 61 % d.Th.

2.) aus 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester:

997 mg (4 mMol) 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LXIV) werden in 20 ml 20-proz. Kalilauge unter Zusatz von 3 ml Äthanol als Lösungsvermittler 30 Min. am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit halbkonz. HCl unter Eiskühlung vorsichtig neutralisiert; die hierdurch ausgefällte 4.5-Dimethoxy-

indolcarbonsäure-(2) wird abgesaugt und durch Sublimation im Hochvakuum bzw. Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther gereinigt.
Ausbeute 840 mg, 95 % d.Th.

$C_{11}H_{11}NO_4$ (221.21) Ber. C 59.72 H 5.01 N 6.33
Gef. C 59.67 H 5.21 N 6.32

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 209 (21150), 232 (25200), 293 (21000) und (320) mμ (4330)

4.5-Dimethoxy-indol (LXVI)

221 mg (1 mMol) 4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) (LXV) werden in 5 ml Chinaldin zusammen mit einer Spatelspitze Kupferbronze unter Durchleiten von reinem Stickstoff auf 240-250° (Badtemperatur) erhitzt. Die mäßige CO_2-Entwicklung ist erst nach 5 Stdn. beendet, eine bemerkenswerte Dunkelfärbung des Reaktionsansatzes tritt während dieser Zeit jedoch nicht auf. Nach dem Erkalten wird der Kolbeninhalt in Äther aufgenommen, die Ätherlösung filtriert und durch mehrmaliges Ausschütteln mit verd. HCl vom Chinaldin befreit. Das nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibende 4.5-Dimethoxy-indol bildet aus Benzol/Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 161-162°.
Ausbeute 120 mg, 68 % d.Th.

$C_{10}H_{11}NO_2$ (177.20) Ber. C 67.78 H 6.26 N 7.91
Gef. C 67.70 H 6.22 N 7.86

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 217 (33600), 268 (6550), (289) (3730) und 295 mμ (3820)

III. Synthesen des 5.6-Dihydroxy-tryptamins, des 5.6-Dihydroxy-tryptophans und der 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure

III-1 5.6-Dihydroxy-tryptamin[+)]

[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid (LXVII)

Eine Lösung von 5.0 g (15 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) in absol. Äther wird bei 0° unter Rühren tropfenweise mit 3 ml frisch destilliertem Oxalylchlorid versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch 15 Min. bei Raumtemperatur unter Feuchtigkeitsausschluß stehen und fällt das gebildete [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid durch Zusatz von Petroläther aus. Der rotbraune, flockige Niederschlag wird abgesaugt, mit Petroläther nachgewaschen und getrocknet.
Ausbeute 5.7 g, 91 % d.Th.
Die Verbindung ist für die Weiterverarbeitung rein genug.

[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamid (LXVIII)

5.7 g feingepulvertes [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid (LXVII) werden portionsweise unter Rühren in 125 ml n-Ammoniak eingetragen. Nach 2stdg. Rühren wird das gelbe [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamid durch Absaugen isoliert, mit Wasser gründlich ausgewaschen und getrocknet. Zur Reinigung löst man das Rohprodukt in Essigester, fügt etwas Tierkohle hinzu und erhitzt kurze Zeit zum Sieden. Die filtrierte Lösung wird eingeengt und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt; innerhalb einiger Stunden scheidet sich das Amid in Form schwach gelblicher Nädelchen ab.
Schmp. 191-192° (Zers.) Ausbeute 4.5 g, 74 % d.Th. (bezogen auf 5.6-Dibenzyloxy-indol)

+) Die Synthese des 5.6-Dihydroxy-tryptamins wurde aus Gründen der Priorität bereits veröffentlicht:
H.G.Schlossberger u. H.Kuch, Chem.Ber. 93, 1318 (1960)

$C_{24}H_{20}N_2O_4$ (400.42) Ber. C 71.99 H 5.03 N 7.00
Gef. C 72.00 H 5.13 N 6.95

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 251 (9900), (257) (9550), 291 (15410) und 331 mμ (9960)

Versuch zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-tryptamin (LXIX)

500 mg (1.25 mMol) [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamid (LXVIII) wurden in einem SOXHLET-Apparat durch kontinuierliche Extraktion während 48 Stdn. einer Suspension von 500 mg $LiAlH_4$ in 100 ml absol. Äther und 100 ml absol. Benzol zugeführt. Anschließend wurde mit Wasser hydrolysiert, die Reaktionslösung filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet; nach Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches unter vermindertem Druck hinterblieben 375 mg eines braunen Öls. Durch Umsetzung des öligen Rückstands mit 126 mg Oxalsäure-dihydrat in Aceton erhielt man einen kristallinen Niederschlag, welcher abgesaugt und aus wenig Methanol umkristallisiert wurde; die farblosen Kristalle zeigten einen Schmp. von 224-225°.
Ausbeute 120 mg

$C_{24}H_{24}N_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$ (462.48) Ber. C 67.52 H 5.67 N 6.06
Gef. C 70.97 H 6.25 N 6.30
$(C_{24}H_{24}N_2O_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$ (834.93) Ber. C 71.92 H 6.04 N 6.71

Modellversuche zur Lithiumalanat-Reduktion N.N-disubstituierter Indolyl-(3)-glyoxylsäureamide

a) Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid (LXX)

wird nach GIUA (68) bzw. SPEETER et al. (67) durch Umsetzung von Indol mit Oxalylchlorid in absol. Äther dargestellt.
Gelbe Kristalle, Schmp. 135-136°, Zers.
Ausbeute 85% d.Th.

Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dimethylamid (LXXI)

2.08 g (10 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid (LXX) werden in kleinen Anteilen unter Rühren in 100 ml 2m-Dimethylamin-Lösung eingetragen. Nach 2stdg. Rühren wird die klare, grünlich-gelbe Lösung unter Eiskühlung mit halbkonz. HCl möglichst genau neutralisiert, wobei Indolyl-(3)-glyoxylsäureamid als farbloser Niederschlag ausfällt. Durch Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther werden farblose, verfilzte Nädelchen erhalten.

Schmp. 157-158°. Ausbeute 1.70 g, 79 % d.Th.

UV-Spektrum:(in Äthanol):

λ_{max} (ε): 246 (13800) und 307-308 mμ (13700)

ω-N.N-Dimethyl-tryptamin (LXXII)

1.08 g (5 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylsäureamid (LXXI) werden mit 0.95 g (ca. 25 mMol) $LiAlH_4$ in 50 ml absol. Äther und 50 ml absol. Benzol 1.5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit 3 ml Wasser unter Eiskühlung und kräftigem Rühren hydrolysiert und vom ausgefallenen Aluminiumhydroxyd abfiltriert. Das Filtrat wird mit Wasser gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet; nach Abdestillieren der Lösungsmittel im Vakuum verbleibt ω-N.N-Dimethyl-tryptamin als nahezu farbloses, violett fluoreszierendes Öl, welches nach längerem Aufbewahren bei 0° kristallin erstarrt. Aus Äther/Petroläther erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 45-47°.

Ausbeute 0.76 g, 81 % d.Th.

HOSHINO und SHIMODAIRA (80) stellten ω-N.N-Dimethyl-tryptamin durch Umsetzung von ß-[Indolyl-(3)]-äthylbromid mit Dimethylamin dar und geben für ihr Präparat einen Schmp. von 49-50° an.

Zur Darstellung von ω-N.N-Dimethyl-tryptamin-hydrogenoxalat (LXXII-Hydrogenoxalat) werden 564 mg (3 mMol) ω-N.N-Dimethyl-tryptamin, in wenig Aceton gelöst, einer heißen Lösung von 378 mg Oxalsäure-dihydrat in Aceton zugefügt. Man läßt erkalten und isoliert das ausgefallene Hydrogenoxalat durch Absaugen. Das Salz kristallisiert aus Alkohol/Äther in farblosen Nädelchen vom Schmp. 146-147° Ausbeute 619 g, 74 % d.Th.

$C_{12}H_{16}N_2 \cdot C_2H_2O_4$ (278.30) Ber. C 60.42 H 6.52 N 10.07
Gef. C 60.04 H 6.53 N 9.82

ω-N.N-Dimethyl-tryptamin bildet mit Pikrinsäure in Methanol ein orangerotes Pikrat, welches sich beim langsamen Erhitzen zwischen 133 und 136° gelb färbt und bei 168-169° schmilzt. Das gelbe Pikrat wird ferner erhalten durch Umkristallisieren des orangeroten Pikrats aus Äthanol. Den spektroskopischen Befunden zufolge handelt es sich hierbei um zwei verschiedene Modifikationen einunderselben Verbindung. HOSHINO und SHIMODAIRA (93) beschreiben dagegen ein rotes Pikrat des ω-N.N-Dimethyl-tryptamins, das beim Umkristallisieren der gelben Form aus Methanol in Gegenwart von überschüssiger Pikrinsäure entsteht und möglicherweise ein Dipikrat des Amins sein soll. Für diese Verbindung wird jedoch von den Autoren kein Schmelzpunkt angegeben.

b) Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXIII)

4.1 g (0.02 Mol) Indolyl-(3)-glyoxylsäurechlorid (LXX) werden unter Rühren portionsweise einer Lösung von 4.5 g Dibenzylamin in 250 ml absol. Äther zugesetzt. Nach 3stdg. Rühren wird abfiltriert, mit Äther nachgewaschen und der Filterrückstand zur Entfernung von Dibenzylamin-hydrochlorid mehrmals mit Wasser ausgekocht. Das zurückbleibende Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dibenzylamid bildet aus Essigester/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 167-168° Ausbeute 5.8 g, 79 % d.Th.

$C_{24}H_{20}N_2O_2$ (368.42) Ber. C 78.24 H 5.47 N 7.60
Gef. C 78.51 H 5.76 N 7.50

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 247 (14000), 264 (11600) und 310 mμ (13100)

ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin (LXXIV), Hydrochlorid

737 mg (2 mMol) Indolyl-(3)-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXIII) werden mit 760 mg (ca. 20 mMol) $LiAlH_4$ in einem Gemisch von 50 ml absol. Äther und 50 ml absol. Benzol 2.5 Stdn. unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Reaktionsansatz,

wie oben (vgl. S. 82) für die Darstellung des ω-N.N-Dimethyl-tryptamins beschrieben, aufgearbeitet, wobei man ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin in Gestalt eines gelblichen, schwach violett fluoreszierenden Öls erhält.
Rohausbeute 670 mg, 99 % d.Th.

Zur Darstellung von ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXIV-Hydrochlorid) löst man das rohe Amin in möglichst wenig absol. Äthanol und leitet in diese Lösung trockenen Chlorwasserstoff bis zur deutlich sauren Reaktion.ein. Hierbei scheidet sich das Hydrochlorid in kristalliner Form ab; Zusatz von absol. Äther vervollständigt die Fällung. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Äther wird das Salz in farblosen Nädelchen erhalten.
Schmp. 211-212°, Zers. Ausbeute 565 mg, 75 % d.Th.

ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid ist in einer Patentschrift von M.E.SPEETER (72) mit einem Schmp. von 207.5-208° aufgeführt.

$C_{24}H_{24}N_2$.HCl (376.91) Ber. C 76.47 H 6.69 N 7.43
Gef. C 76.67 H 6.79 N 7.50

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (269.5) (5700), 274 (5860), 282 (6240) und 290 mμ (5550)

Tryptamin (LXXV), Hydrochlorid

377 mg (1 mMol) ω-N.N-Dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXIV-Hydrochlorid) werden in 100 ml Methanol bei 37° in Gegenwart von Palladium hydriert. Nach 24 Stdn. ist etwa die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Hierauf wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum unter Stickstoff weitgehend eingeengt und durch Zusatz von Äther Tryptamin-hydrochlorid ausgefällt. Die schwach rötlichen Kristalle werden durch Umkristallisieren aus Alkohol/Äther farblos erhalten.
Schmp. 248-249°, Zers. Ausbeute 186 mg, 95 % d.Th.
Der Mischschmelzpunkt mit einem Präparat der Firma Hoffman-La Roche zeigte keine Depression.

[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid (LXXVI)

500 mg (1.5 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) werden, wie auf S. 80 beschrieben, durch Umsetzung mit Oxalylchlorid in [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid (LXVII) übergeführt. Das feingepulverte Säurechlorid wird in kleinen Portionen unter Rühren in 25 ml 2m-Dimethylamin-Lösung eingetragen. Nach 2stdg. Rühren wird das schwach gelbe [5.6-Dibenzyloxy-indolyl(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Verbindung kristallisiert aus Essigester/Petroläther in farblosen, verfilzten Nadeln vom Schmp. 155-156°. Ausbeute 435 mg, 68 % d.Th.

$C_{26}H_{24}N_2O_4$ (428.47) Ber. C 72.88 H 5.65 N 6.54
Gef. C 73.10 H 5.79 N 6.36

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 252 (14610), 286 (19430) und (311) mμ (13190)

5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin (LXXVII), Hydrochlorid

150 mg (0.35 mMol) [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid (LXXVI) werden mit 150 mg (ca. 4 mMol) $LiAlH_4$ in einem Gemisch von 25 ml absol. Äther und 25 ml absol. Benzol 3.5 Stdn. am Rückfluß erhitzt. Die Aufarbeitung des Reaktionsansatzes nach der auf S. 82 für die Darstellung des ω-N.N-Dimethyl-tryptamins angegebenen Vorschrift liefert 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin in Form einer halbfesten, bräunlichen Masse.
Rohausbeute 140 mg, quantitativ.

Zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dimethyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXVII-Hydrochlorid) wird in die ätherische Lösung des rohen Amins trockener Chlorwasserstoff eingeleitet, wobei das Salz als rötlicher, kristalliner Niederschlag ausfällt. Aus Äthanol/Äther bildet das Hydrochlorid schwach graue Kristalle vom Schmp. 172-174°.

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (257) (4330), (264) (4850), (269) (5250) und 297 mμ (8750)

[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXVIII)

3.3 g (0.01 Mol) 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV) werden, wie beschrieben (vgl. S. 80), mit Oxalylchlorid zum [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäurechlorid (LXVII) kondensiert. Das feingepulverte, rohe Säurechlorid wird portionsweise unter kräftigem Rühren einer Lösung von 4.0 g Dibenzylamin in 150 ml absol. Äther zugefügt; die Bildung des [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dibenzylamids macht sich in einem Farbumschlag der Suspension von rotbraun nach hellgrau bemerkbar. Nach 3stdg. Rühren wird abfiltriert, der schwach graue Filterrückstand mit Äther gewaschen und zur Entfernung von Dibenzylamin-hydrochlorid mehrmals mit Wasser ausgekocht. Durch Umkristallisieren aus Essigester/Petroläther erhält man das Amid LXXVIII in farblosen Nädelchen vom Schmp. 162-163°.
Ausbeute 3.8 g, 65 % d.Th.

$C_{38}H_{32}N_2O_4$ (580.65) Ber. C 78.60 H 5.56 N 4.82
Gef. C 78.52 H 5.65 N 4.70

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 252 (14300), 286 (19100) und 313 mμ (12620)

5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin (LXXIX)

Zu 2.28 g (ca. 0.06 Mol) $LiAlH_4$ in 150 ml absol. Äther läßt man unter Rühren eine Suspension von 2.32 g (4 mMol) [5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXVIII) in 150 ml absol. Benzol zufließen und erhitzt 3 Stdn. unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch, wie beim ω-N.N-Dimethyl-tryptamin beschrieben (vgl. S. 82), aufgearbeitet, wobei 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin als bräunliches Harz anfällt.
Rohausbeute 2.18 g

Die Verbindung wird über das Hydrogenoxalat gereinigt und dadurch kristallin erhalten (s.u.)

Zur Darstellung von 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXIX-Hydrochlorid) löst man 545 mg des rohen Amins in absol. Äthanol und leitet in diese Lösung so lange trockenen Chlorwasserstoff in langsamem Strome ein, bis sie gerade deutlich sauer reagiert. Hierbei scheidet sich bereits ein Teil des Hydrochlorids in kristalliner Form ab; vorsichtiges Zufügen von absol. Äther vervollständigt die Kristallisation. Nach 1/2 stdg. Aufbewahren bei 0° wird das Salz abgenutscht und mit wenig Aceton gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Äthanol/Äther erhält man farblose Kristalle, Schmp. 216-217°, Zers. Ausbeute 440 mg, 75 % d.Th. (bezogen auf das Amid LXXVIII).

$C_{38}H_{36}N_2O_2.HCl$ (589.15) Ber. C 77.47 H 6.33 N 4.76
Gef. C 77.26 H 6.41 N 4.95

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (214) (53000), (258) (4560), (264) (4810), (268-269) (5000) und 297.5 mμ (8000)

5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrogenoxalat (LXXIX-hydrogenoxalat) wird erhalten durch Umsetzung von 1.63 g des rohen Amins mit 0.38 g Oxalsäure-dihydrat in Aceton. Das Salz kristallisiert aus Äthanol/Äther in farblosen Rosetten. Schmp. 208-209°, Zers. Ausbeute 1.50 g, 78 % d.Th. (bezogen auf das Amid LXXVIII).

$C_{38}H_{36}N_2O_2.C_2H_2O_4$ (642.72) Ber. C 74.74 H 5.96 N 4.36
Gef. C 74.70 H 5.93 N 4.39

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (258) (5250), (264) (5550), (269) (5660) und 297-298 mμ (8800)

Zur Darstellung von reinem 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin (LXXIX) werden 1.00 g 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrogenoxalat in 50 ml n-NaOH und 100 ml Äther suspendiert und so lange geschüttelt, bis sich das Salz voll-

ständig gelöst hat. Anschließend wird die Ätherphase abgetrennt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Abdestillieren des Äthers hinterbleibende, bräunliche Rückstand des Amins wird in wenig Benzol gelöst und die Benzollösung mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 2stdg. Aufbewahren bei 0° kann die kristallisierte Base durch Absaugen isoliert werden. Die schwach bräunlichen Kristalle lassen sich durch Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther farblos erhalten.

Schmp. 89-90° Ausbeute 740 mg, 67 % d.Th. (bezogen auf das Amid LXXVIII)

$C_{38}H_{36}N_2O_2$ (552.68) Ber. C 82.58 H 6.57 N 5.07
Gef. C 82.91 H 6.59 N 5.21

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (225) (34100), (258) (4710), (265) (4750), (270) (4860) und 298.5 mμ (8430)

5.6-Dihydroxy-tryptamin (LXXX)

553 mg (1 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin (LXXIX) werden in 100 ml Äthanol bei 35° in Gegenwart von Palladium hydriert. Nach 24 Stdn. wird vom Katalysator abfiltriert, das Filtrat im Vakuum unter Stickstoff eingeengt und durch Zusatz von Petroläther 5.6-Dihydroxy-tryptamin als farbloser, amorpher Niederschlag ausgefällt.
Ausbeute 180 mg, 95 % d.Th.
Die Verbindung konnte nicht kristallisiert erhalten werden.

UV-Spektrum (in Wasser):
λ_{max} (ε): 216 (20000), (280) (4400) und 299 mμ (6160)

In gleicher Weise führt die Hydrogenolyse von 5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXIX-Hydrochlorid) bzw. -hydrogenoxalat (LXXIX-Hydrogenoxalat) zum Hydrochlorid bzw. zum Oxalat des 5.6-Dihydroxy-tryptamins:

5.6-Dihydroxy-tryptamin-hydrochlorid (LXXX-Hydrochlorid) kristallisiert aus Äthanol/Äther in farblosen Täfelchen vom Schmp. 212-214°, Zers.

UV-Spektrum (in Wasser):
λ_{max} (ε): 216 (19700), (280) (4300) und 298 mμ (6200)

5.6-Dihydroxy-tryptamin-oxalat (LXXX-Oxalat) bildet aus Äthanol/Äther farblose, lanzenförmige Kristalle, Schmp. 237-239°, Zers.

$(C_{10}H_{12}N_2O_2)_2 \cdot C_2H_2O_4$ (474.46) Ber. C 55.69 H 5.52 N 11.81
Gef. C 55.70 H 5.57 N 11.41

UV-Spektrum (in Wasser):
λ_{max} (ε): 216 (48900), (280) (10580) und 298 mμ (15300)

Zur Darstellung von 5.6-Dihydroxy-tryptamin-kreatininsulfat (LXXX-Kreatininsulfat) werden 96 mg (0.5 mMol) 5.6-Dihydroxy-tryptamin und 81 mg neutrales Kreatininsulfat in 5 ml 0.1n-H_2SO_4 durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbad gelöst; nach Zufügen von Aceton zu der warmen Lösung kristallisiert das Salz in farblosen Nädelchen vom Schmp. 180-182°, Zers., aus. Ausbeute 165 mg, 82 % d.Th.

$C_{10}H_{12}N_2O_2 \cdot C_4H_7N_3O \cdot H_2SO_4 \cdot 2H_2O$ (439.44)
Ber. C 38.26 H 5.73 N 15.94 S 7.30
Gef. C 38.46 H 5.55 N 15.77 S 7.11

Im Hochvakuum bei 100° tritt Gewichtsverlust ein, der annähernd 2 Mol. Wasser entspricht.

UV-Spektrum (in Phosphat-Puffer pH 6):
λ_{max} (ε): 217 (29600), (280) (5500) und 297-298 mμ (7950)

5.6-Diacetoxy-ω-N-acetyl-tryptamin (LXXXI)

95 mg (0.2 mMol) 5.6-Dihydroxy-tryptamin-oxalat (LXXX-Oxalat) werden mit 5 ml eines Gemisches von gleichen Teilen Acetanhydrid und Pyridin versetzt und 12 Stdn. unter Luftausschluß bei Raumtemperatur aufbewahrt. Anschließend wird die Reaktionslösung in etwa 20 ml Eiswasser gegossen und mit Essigester mehrmals extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden kurz mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung, dann mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum auf ein kleines Volumen eingeengt. Nach Zusatz von Petroläther scheidet

sich 5.6-Diacetoxy-ω-N-acetyl-tryptamin als flockiger Niederschlag ab. Durch vorsichtiges Umlösen aus Essigester/Petroläther wird die Verbindung in farblosen Kristallblättchen erhalten, welche bei 135-136° schmelzen.
Ausbeute 69 mg, 54 % d.Th.

$C_{16}H_{18}N_2O_5$ (318.32) Ber. C 60.37 H 5.70 N 8.80
Gef. C 60.42 H 5.58 N 8.65

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): 225 (30300), 288 (6550) und (293-294) mμ (6220)

III-2 DL-5.6-Dihydroxy-tryptophan

5.6-Dibenzyloxy-gramin (LXXXII)

Einem Gemisch von 0.5 ml 37-proz. Formaldehyd und 1 ml 33-proz. Dimethylamin-Lösung in 5 ml Dioxan und 5 ml Eisessig werden 1.97 g (6 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indol (IV), gelöst in 5 ml Dioxan, unter Rühren und Eiskühlung langsam zugesetzt. Die Reaktionslösung wird 2 Stdn. bei 0° gerührt, über Nacht bei Raumtemperatur aufbewahrt und anschließend mit 100 ml Wasser verdünnt. Durch Zusatz von verd. Natronlauge bis zur alkal. Reaktion wird 5.6-Dibenzyloxy-gramin als farbloser Niederschlag ausgefällt, der nach 4stdg. Aufbewahren bei 0° abgesaugt und mit Wasser neutral gewaschen wird. Die Verbindung bildet aus Benzol/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 125-126°. Ausbeute 2.03 g, 89 % d.Th.

$C_{25}H_{26}N_2O_2$ (386.47) Ber. C 77.69 H 6.78 N 7.25
Gef. C 77.72 H 6.67 N 7.30

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 296 mμ (8600)

5.6-Dibenzyloxy-skatyl-formaminomalonester (LXXXIII)

3.48 g (9 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-gramin (LXXXII), 2.23 g Formaminomalonester und 0.20 g gepulvertes Natriumhydroxyd werden in 50 ml absol. Toluol 3 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß

am Rückfluß erhitzt. Mit Hilfe einer Kapillare, die bis auf den Boden des Reaktionsgefäßes reicht, wird ein kräftiger Stickstoffstrom durch die Lösung geblasen. Auf diese Weise wird Luftsauerstoff ferngehalten und gleichzeitig für eine ständige Durchmischung des Kolbeninhalts gesorgt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf ein kleines Volumen eingeengt. Durch Zufügen von Petroläther wird 5.6-Dibenzyloxy-skatyl-formaminomalonester als farbloser, kristalliner Niederschlag ausgefällt. Ausbeute 4.33 g, 88 % d.Th.
Eine zur Analyse aus Benzol/Petroläther umkristallisierte Probe schmolz bei 128-129°.

$C_{31}H_{32}N_2O_7$ (544.58) Ber. C 68.37 H 5.92 N 5.14
Gef. C 68.57 H 5.91 N 5.15

UV-Spektrum (in Äthanol): λ_{max} (ε): 297 mμ (8600)

5.6-Dibenzyloxy-tryptophan (LXXXV)

1.09 g (2 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-skatyl-formaminomalonester (LXXXIII) werden mit 4 g Natriumhydroxyd in 40 ml 50-proz. Äthanol 15 Stdn. unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit Eisessig angesäuert und mit Wasser verdünnt. Der farblose Niederschlag der 5.6-Dibenzyloxy-skatyl-aminomalonsäure (LXXXIV) wird mit Wasser gründlich ausgewaschen, in 30 ml halbkonz. Essigsäure suspendiert und das Gemisch unter Durchleiten von Stickstoff zum Sieden erhitzt; das bei der Decarboxylierung entstehende Kohlendioxyd wird zur Kontrolle der Reaktion in Barytlauge aufgefangen. Nach Beendigung der CO_2-Entwicklung (ca. 15 Min.) wird die nahezu klare, schwach grünlich gefärbte Reaktionslösung heiß filtriert; beim Erkalten scheidet sich aus dem Filtrat 5.6-Dibenzyloxy-tryptophan als dicker Kristallbrei ab. Nach 1/2 stdg. Aufbewahren bei 0° werden die farblosen Kristalle abgesaugt, mit wenig 50-proz. Essigsäure nachgewaschen und anschließend mehrere Tage lang im Vakuumexsikkator über Natronkalk getrocknet. Die Verbindung enthält dann noch

1 Mol Kristallwasser gebunden, das erst durch scharfes Trocknen der Substanz im Hochvakuum bei 120° entfernt werden kann.
Schmp. 238-240°, Zers., vorgeheiztes Bad.
Ausbeute 0.73 g, 84 % d.Th.
Zur Analyse wurde die Verbindung aus 50-proz. Essigsäure umkristallisiert, wobei der Zersetzungspunkt unverändert blieb.

$C_{25}H_{24}N_2O_4.H_2O$ (434.47)	Ber.	C 69.11	H 6.04	N 6.45	O 18.41
	Gef.	C 69.04	H 5.96	N 6.55	O 17.89
$C_{25}H_{24}N_2O_4$ (416.46)	Ber.	C 72.10	H 5.81		
	Gef.	C 72.12	H 5.89		

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (205) (47500) und 297 mμ (8560)

5.6-Dihydroxy-tryptophan (LXXXVI)

217 mg (0.5 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-tryptophan (LXXXV) werden in etwa 100 ml 80-proz. Äthanol bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von Palladium hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum bei 45° unter Stickstoff weitgehend eingeengt. Aus der erkalteten Lösung scheidet sich 5.6-Dihydroxy-tryptophan in schwach grauen Kristallen ab.
Schmp. 290-292°, Zers., vorgeheiztes Bad.
Ausbeute 98 mg, 83 % d.Th.
Wegen ihrer Oxydationsempfindlichkeit konnte die Verbindung nicht analysenrein erhalten werden.

UV-Spektrum (in Wasser):
λ_{max} (ε): (216) (24100), (280) (4800) und 299 mμ (7000)

III-3 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure

5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (LXXXVIII)

3.9 g (0.01 Mol) 5.6-Dibenzyloxy-gramin (LXXII) in 50 ml absol. Äthanol werden unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise

mit 50 ml frisch destilliertem Methyljodid versetzt. Nach 15stdg. Aufbewahren bei 0° wird das ausgefallene 5.6-Dibenzyloxy-gramin-methojodid (LXXXVII) abgesaugt und getrocknet. Das rohe Methojodid wird mit 6 g Natriumcyanid in 200 ml 50-proz. Äthanol unter kräftigem Rühren auf 80° erhitzt und 2 Stdn. bei dieser Temperatur belassen. Nach dem Erkalten wird das entstandene 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril in Chloroform aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Chloroformlösung wird auf ein kleines Volumen eingeengt und das Nitril durch Zusatz von Petroläther als kristalliner Niederschlag ausgefällt. Die Reinigung der Verbindung erfolgt durch Chromatographie an saurem Al_2O_3 (Akt. III) unter Verwendung von Benzol als Elutionsmittel.
Ausbeute 2.5 g, 68 % d.Th.
5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril tritt in zwei verschiedenen Kristallformen auf, welche bei 114-115° bzw. 123-124° schmelzen. Beide Modifikationen zeigen in Lösung identische IR-Spektren.

$C_{24}H_{20}N_2O_2$ (368.42) Ber. C 78.24 H 5.47 N 7.60
Gef. C 78.29 H 5.44 N 7.36

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (277) (5700) und 296 mμ (8270)

5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (LXXXIX)

1.84 g (5 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (LXXXVIII) werden mit 4.5 g Kaliumhydroxyd in 15 ml Wasser und 25 ml Äthanol 15 Stdn. unter Stickstoff am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch mit 2n-alkohol. HCl unter Eiskühlung neutralisiert und anschließend mit Wasser verdünnt, wobei 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure als farbloser, flokkiger Niederschlag ausfällt. Durch Umkristallisieren aus Benzol erhält man die Verbindung in farblosen Nädelchen vom Schmp. 143-144°, Zers.
Ausbeute 1.82 g, 94 % d.Th.

$C_{24}H_{21}NO_4$ (387.42) Ber. C 74.40 H 5.46 N 3.62
Gef. C 74.25 H 5.36 N 3.40

UV-Spektrum (in Äthanol):
λ_{max} (ε): (215) (37000) und 297 (mμ (8050)

5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure (XC)

387 mg (1 mMol) 5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (LXXXIX) werden in 25 ml Essigester bei Raumtemperatur und Atmosphärendruck in Gegenwart von Palladium hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert und das nahezu farblose Filtrat im Vakuum unter Stickstoff zur Trockene gebracht; 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure hinterbleibt hierbei als rotbraunes Pulver. Die Substanz wird in wenig Essigester gelöst und durch vorsichtiges Zutropfen von Petroläther eine geringe Menge eines rötlichen, amorphen Niederschlags ausgefällt, welcher durch Abdekantieren entfernt wird. Aus dem milchigtrüben Überstand scheidet sich nach längerem Aufbewahren bei -20° 5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure in Form schwach rosafarbiger Kristalle vom Schmp. 149-151°, Zers. ab.
Ausbeute 140 mg, 68 % d.Th.
Um die Verbindung analysenrein zu erhalten, muß das oben erwähnte Umfällungsverfahren öfters wiederholt werden, wobei sich größere Substanzverluste nicht vermeiden lassen. Alle Operationen sind möglichst unter Ausschluß von Luftsauerstoff durchzuführen. Die reine Säure bildet aus Essigester/Petroläther farblose Kristalle vom Schmp. 151-153°, Zers.

$C_{10}H_9NO_4$ (207.18) Ber. C 57.97 H 4.38 N 6.76
Gef. C 57.77 H 4.59 N 6.87

UV-Spektrum (in Wasser):
λ_{max} (ε): 216 (23200), (280) (5050) und 298 mμ (7220)

Von den im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Verbindungen wurden die folgenden erstmalig beschrieben und analysiert:

Brenztraubensäureäthylester-[3.4-dimethoxy-phenylhydrazon] (XIV)

6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-benzaldehyd (XXII)
6.ω-Dinitro-3.4-dibenzyloxy-styrol (XXIII)+)
5.6-Dibenzyloxy-indol (IV)

6-Nitro-3.4-dibenzyloxy-phenylbrenztraubensäure (XXX)
5.6-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXI)
N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (XXXII)
N-Acetyl-5.6-dibenzyloxy-indol (XXXIII)

6-Nitro-2-benzyloxy-3-methoxy-benzaldehyd (XLIV)
6.ω-Dinitro-2-benzyloxy-3-methoxy-styrol (XLV)
4-Benzyloxy-5-methoxy-indol (XLVI)

2-Benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (XLVIII)
6-Nitro-2-benzolsulfonyloxy-3-methoxy-toluol (IL)
6-Nitro-2-hydroxy-3-methoxy-toluol (L)
6-Nitro-2-äthoxy-3-methoxy-toluol (LI)
6-Nitro-2.3-dihydroxy-toluol (LIV)
6-Nitro-2.3-dibenzyloxy-toluol (LV)
4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LVIII)
4.5-Dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LIX)
N-Acetyl-4.5-dibenzyloxy-indolcarbonsäure-(2) (LXI)
4.5-Dibenzyloxy-indol (LX)
4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2)-äthylester (LXIV)
4.5-Dimethoxy-indolcarbonsäure-(2) (LXV)
4.5-Dimethoxy-indol (LXVI)

[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäureamid (LXVIII)
[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dimethylamid (LXXVI)

+) Während der Ausführung der vorliegenden Arbeit erhielt ich Kenntnis von der Patentschrift von K.E. HAMLIN (Amer.Pat. Nr. 2862034 vom 25.11.1958, C.A. 53, 7101 f [1959]), in welcher XXIII ebenfalls beschrieben wird.

[5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)]-glyoxylsäure-dibenzylamid (LXXVIII)

5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin (LXXIX)

5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrochlorid (LXXIX-Hydrochlorid)

5.6-Dibenzyloxy-ω-N.N-dibenzyl-tryptamin-hydrogenoxalat (LXXIX-Hydrogenoxalat)

5.6-Dihydroxy-tryptamin-oxalat (LXXX-Oxalat)

5.6-Dihydroxy-tryptamin-kreatininsulfat (LXXX-Kreatininsulfat)

5.6-Diacetoxy-ω-N-acetyl-tryptamin (LXXXI)

5.6-Dibenzyloxy-gramin (LXXXII)

5.6-Dibenzyloxy-skatyl-formaminomalonester (LXXXIII)

5.6-Dibenzyloxy-tryptophan (LXXXV)

5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-acetonitril (LXXXVIII)

5.6-Dibenzyloxy-indolyl-(3)-essigsäure (LXXXIX)

5.6-Dihydroxy-indolyl-(3)-essigsäure (XC)

LITERATURVERZEICHNIS

1. M.M.Rapport, A.A.Green u. I.H.Page: J.biol.Chemistry 174, 735 (1948); Science (New York) 108, 329 (1948); J.biol. Chemistry 176, 1237 und 1243 (1948)
   M.M.Rapport: J.biol.Chemistry 180, 961 (1949)
2. K.E.Hamlin u. F.E.Fischer: J.Amer.chem.Soc. 73, 5007 (1951)
3. M.E.Speeter, R.V.Heinzelman u. D.I.Weisblat: J.Amer.chem. Soc. 73, 5514 (1951)
4. V.Erspamer u. B.Asero: Nature (London) 169, 800 (1952); J.biol.Chemistry 200, 311 (1953)
   B.Asero, V.Colo, V.Erspamer u. A.Vercellone: Liebigs Ann. Chem. 576, 69 (1952)
5. I.H.Page: Physiol.Rev. 34, 563-588 (1954); Physiol.Rev. 38, 277-335 (1958) (Zusammenfassungen)
6. S.Udenfriend in "Vitamins and Hormones", Academic Press, New York 1959, Bd. 17, S. 133-154 (Zusammenfassung)
7. C.E.Dalgliesh in "Advances in Clinical Chemistry", Academic Press, New York 1958, Bd. 1, S. 193-235 (Zusammenfassung)
8. J.Axelrod u. H.Weissbach: Science (Washington), 131, 1312 (1960)
9. A.B.Lerner, J.D.Case, Y.Takahashi, T.H.Lee u. W.Mori: J.Amer. chem.Soc. 80, 2587 (1958)
   A.B.Lerner, J.D.Case u. R.V.Heinzelman: J.Amer.chem.Soc. 81, 6084 (1959)
   A.B.Lerner, J.D.Case u. Y.Takahashi: J.biol.Chemistry 235, 1992 (1960)
10. W.M.McIsaac u. I.H.Page: J.biol.Chemistry 234, 858 (1959)
11. S.Udenfriend, H.Weissbach u. A.Sjoerdsma: Science (Washington) 123, 669 (1956)
12. H.Blaschko u. K.Hellmann: J.Physiology 122, 419 (1953)
13. C.E.Dalgliesh in "Proceedings of the Symposium on 5-Hydroxytryptamine", Pergamon Press, Ltd., London 1958, S. 58

14. A.Hofmann, R.Heim, A.Brack, H.Kobel, A.Frey, H.Ott, Th. Petrzilka u. F.Troxler: Helv.chim.Acta 42, 1557 (1959)

15. C.E.Dalgliesh, W.Kelly u. E.C.Horning: Biochem.J. 70, 13 P (1958)
E.C.Horning u. C.E.Dalgliesh: Biochem.J. 70, 13 P (1958)
E.C.Horning, C.C.Sweeley, C.E.Dalgliesh u. W.Kelly: Biochim. Biophys.Acta 32, 566 (1959)

16. S.Szara u. J.Axelrod: Experientia (Basel) 15, 216 (1959)

17. I.J.Kopin, C.M.B.Pare, J.Axelrod u. H.Weissbach: Biochim. Biophys. Acta 40, 377 (1960)

18. J.J.Blum u. N.-S.Ling: Biochem.J. 73, 530 (1959)

19. R.I.T.Cromartie u. J.Harley-Mason: Biochem.J. 66, 713 (1957)

20. J.S.Alexandrowicz u. D.B.Carlisle: J.Marine biol.Assoc. United Kingdom 32, 175 (1953)

21. D.B.Carlisle: Biochem.J. 63, 32 P (1956)

22. J.H.Welsh: Ann.N.Y.Acad.Sci. 66, 618-30 (1957) (Zusammenfassung)

23. A.J.Ewins: J.chem.Soc. (London) 99, 270 (1911)

24. D.T.Warner u. O.A.Moe: J.Amer.chem.Soc. 70, 2765 (1948)

25. Z.Tanaka: J.Pharm.Soc.Japan 60, 219 (1940)

26. G.N.Walker: J.Amer.chem.Soc. 77, 3844 (1955)

27. J.Harley-Mason u. A.H.Jackson; J.chem.Soc. (London) 1954, 1165

28. P.L.Julian, E.W.Meyer u. H.C.Printy in "Heterocyclic Compounds", J.Wiley and Sons, Inc., New York, 1952, Bd. 3, S. 7-41 (Zusammenfassung)

29. C.F.Huebner, H.A.Troxell u. D.C.Schroeder: J.Amer.chem. Soc. 75, 5887 (1953)

30. R.J.S.Beer, K.Clarke, H.G.Khorana u. A.Robertson: J.chem. Soc. (London) 1948, 2223

31. E.Späth u. E.Lederer: Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 120 (1930)

32. S.G.P.Plant: J.chem.Soc. (London) 1936, 899
R.C.G.Moggridge u. S.G.P.Plant: J.chem.Soc. (London) 1937, 1125
S.G.P.Plant u. W.D.Whitaker: J.chem.Soc. (London) 1940, 283

33. C.F.Koelsch: J.org.Chemistry 8, 295 (1943)

34. D.W.Ockenden u. K.Schofield: J.chem.Soc. (London) 1957, 3175

35. W.O.Kermack, W.H.Perkin jun. u. R.Robinson: J.chem.Soc. (London) 121, 1872 (1922)

36. C.Mentzer: C.R.hebd.Scéances Acad.Sci. 222, 1176 (1946)

37. R.R.Phillips in "Organic Reactions", J.Wiley and Sons, Inc., New York 1959, Bd. 10, S. 143-178 (Zusammenfassung)

38. W.H.Perkin jun. u. C.Weizmann: J.chem.Soc. (London) 89, 1649 (1906)

39. M.P. de Lange: Recueil Trav.chim.Pays-Bas 45, 19 (1926)

40. D.Cardwell u. R.Robinson: J.chem.Soc. (London) 107, 258 (1915)

41. P.Weselsky u. R.Benedikt: Mh.Chem. 3, 386 (1882)

42. J.Meulenhoff: Recueil Trav.chim.Pays-Bas 44, 150 (1925)

43. I.E.Balaban: J.chem.Soc. (London) 1929, 1088

44. R.H.Hackman u. A.R.Todd: Biochem.J. 55, 631 (1953)

45. W.H.Perkin jun. u. L.Rubenstein: J.chem.Soc. (London) 1926, 357

46. A.Ek u. B.Witkop: J.Amer.chem.Soc. 76, 5579 (1954)

47. C.A.Fletscher: Organic Syntheses 33, 65

48. M.T.Bogert u. F.R.Elder: J.Amer.chem.Soc. 51, 532 (1929)

49. J.Harley-Mason: J.chem.Soc. (London) 1948, 1244

50. A.H.Parijs: Recueil Trav.chim.Pays-Bas 49, 33 (1930)

51. H.Burton, J.A.Duffield u. P.F.G.Praill: J.chem.Soc. (London) 1950, 1062

52. J.S.Buck u. F.J.Zimmermann: Organic Syntheses, Collective Volume II, 549

53. A.Stoll, F.Troxler, J.Peyer u. A.Hofmann: Helv.chim.Acta 38, 1452 (1955)

54. H.Cousin: Ann.Chim.Phys. [7] 13, 480 (1898)

55. W.H.Perkin jun., R.Robinson u. F.W.Stoyle: J.chem.Soc. (London) 125, 2355 (1924)

56. W.Ried u. H.Schiller: Chem.Ber. 85, 216 (1952)

57. W.H.Perkin jun. u. V.M.Trikojus: J.chem.Soc. (London) 1926, 2925

58. Huang-Minlon: J.Amer.chem.Soc. 68, 2487 (1946)

59. J.C.Cain u. J.L.Simonsen: J.chem.Soc. (London) 105, 156 (1914)

60. R.Majima u. Y.Okazaki: Ber.dtsch.chem.Ges. 49, 1482 (1916)

61. G.Mohr: Dissertation, Tübingen 1951

62. H.Kühn u. O.Stein: Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 567 (1937)

63. H.R.Snyder, C.W.Smith u. J.M.Stewart: J.Amer.chem.Soc. 66, 200 (1944)
H.R.Snyder u. F.J.Pilgrim: J.Amer.chem.Soc. 70, 3770 (1948)

64. J.Thesing u. F.Schülde: Chem.Ber. 85, 324 (1952)

65. D.I.Weisblat u. D.A.Lyttle: J.Amer.chem.Soc. 71, 3079 (1949)

66. H.Hellmann u. D.Stark: Angew.Chem. 70, 271 (1958)

67. M.E.Speeter u. W.C.Anthony: J.Amer.chem.Soc. 76, 6208 (1954)

68. M.Giua: Gazz.chim.ital. 54, 593 (1924)

69. V.M.Mićović u. M.LJ.Mihailović: J.org.Chemistry 18, 1190 (1953)

70. E.Leete: J.Amer.chem.Soc. 81, 6023 (1959)

71. F.V.Brutcher jun. u. W.D.Vanderwerff: J.org.Chemistry 23, 146 (1958)

72. Upjohn Co. (M.E.Speeter, W.C.Anthony): Brit.Pat.Nr.781390 vom 21.8.1957, C.A. 52, 3866 f (1958)

73. H.Dahn u. U.Solms: Helv.chim.Acta 35, 1162 (1952)

74. H.Hellmann: Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 284, 163 (1949)

75. Report of the Council of the Marine Biological Association of the United Kingdom for 1960/61: J.Marine biol.Assoc. United Kingdom 41, 853

76. H.Blaschko u. A.S.Milton: Brit.J.Pharmacol.Chemotherapy 15, 42 (1960)
H.Blaschko u. W.G.Levine: Biochem.Pharmacol. 2, 168 (1960); Brit.J.Pharmacol. Chemotherapy 15, 625 (1960)

77. B.M.Twarog u. I.H.Page: Amer.J.Physiol. 175, 157 (1953)

78. J.H.Gaddum u. M.K.Paasonen: Brit.J.Pharmacol.Chemotherapy 10, 474 (1955)

79. G.Lock: Mh.Chem. 85, 802 (1954)

80. T.Hoshino u. K.Shimodaira: Liebigs Ann.Chem. 520, 19 (1935)

Lebenslauf

Am 6. Mai 1933 wurde ich als Sohn des Metzgermeisters Ernst Kuch und seiner Ehefrau Margarete, geb. Mayer, in Geislingen/Steige geboren.

Nach vier Klassen Volksschule besuchte ich ab 1944 die Oberschule in Geislingen/Steige, wo ich im Februar 1953 die Reifeprüfung bestand.

Im Sommersemester 1953 begann ich das Chemie-Studium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Nach der Diplom-Vorprüfung im Januar 1956 wechselte ich an die Ludwig-Maximilians-Universität in München über und legte dort im Januar 1958 die Diplomchemiker-Hauptprüfung ab.

Seit März 1958 bin ich am Max-Planck-Institut für Biochemie, München, unter der Leitung von Herrn Professor Dr. A. Butenandt mit der Anfertigung meiner Diplom- und Doktorarbeit beschäftigt.